N° C.N.R.S.: AO11222

PARIJS

THESE DE DOCTORAT D' ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

PRESENTEE

A L' UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

PAR

Gérard LHOMMET

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

SUJET DE LA THESE: APPROCHES DE LA SYNTHESE DE L' ISOELAEOCARPILINE, ALCALOIDE DE L' ELAOCARPUS SPHAERICUS.

SOUTENUE LE: AVRIL 1975

DEVANT LA COMMISSION D' EXAMEN

M P. MAITTE PRESIDENT

Melle J. FICINI EXAMINATEURS

MM P. CADIOT

M. VILKAS

H. SLIWA

N° C.N.R.S. : A011222

THESE DE DOCTORAT D' ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

PRESENTEE

A L' UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

PAR

Gérard LHOMMET

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

SUJET DE LA THESE: APPROCHES DE LA SYNTHESE DE L' ISOELAEOCARPILINE, ALCALOIDE DE L' ELAOCARPUS SPHAERICUS.

SOUTENUE LE: AVRIL 1975

DEVANT LA COMMISSION D' EXAMEN

M P. MAITTE PRESIDENT

Melle J. FICINI EXAMINATEURS

MM P. CADIOT

M. VILKAS

H. SLIWA

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie des Hétérocycles de l'Université Pierre et Marie Curie, sous la direction de Monsieur le Professeur P. MAITTE.

Nous sommes très heureux de trouver ici l'occasion de lui exprimer nos plus vifs remerciements pour les encouragements constants qu'il nous a sans cesse prodigués.

Nous sommes très reconnaissant à Mademoiselle J. FICINI, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie et Monsieur P. CADIOT, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, d'avoir bien voulu examiner et juger ce travail.

Nous remercions Monsieur le Professeur M. VILKAS de l'Université Paris-Sud, Centre d'Orsay, d'avoir bien voulu participer à notre Jury.

Nous remercions amicalement, Monsieur H. SLIWA, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille, qui a guidé une partie de ce travail avec une grande sollicitude.

Nous sommes reconnaissant à tous nos camarades de laboratoire de l'aide qu'ils nous ont apportée et, tout particulièrement, Christian ESKENAZI avec lequel nous avons entrepris un travail en étroite collaboration qui sera sans aucun doute très fructueuse.

APPROCHES DE LA SYNTHESE DE L'ISOELAEOCARPILINE,

ALCALOÏDE DE L'ELAEOCARPUS SPHAERICUS

Introduction 1

Première Partie : Synthèses de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle.

Chapitre I : Passage de la β-picoline à l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle.

Partie théorique 5
Partie expérimentale 9

Chapitre II : Synthèse de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle comportant création du cycle pyridinique.

Partie théorique 13
Partie expérimentale 19

Deuxième Partie : Synthèse de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine.

Partie théorique 24
Partie expérimentale 33

Troisième Partie : Synthèse de la furo [3,2-c] pyridine.

Partie théorique 39
Partie expérimentale 54

Quatrième Partie : Synthèses d'aza-flavones.

Chapitre I : Synthèse de l'aza-6 flavone.

Partie théorique 63
Partie expérimentale 67

Chapitre II : Synthèse de la diaza-6,3'flavone.

Partie théorique 70
Partie expérimentale 76

Cinquième Partie : Synthèses d'hétérocycles oxygénés accolés au noyau cyclohexénique.

Partie théorique 79
Partie expérimentale 100

Sixième Partie : Synthèse de la tétrahydro-1,2,3,7 oxo-7 carboxy-8 indolizine.

Partie théorique 112
Partie expérimentale 119

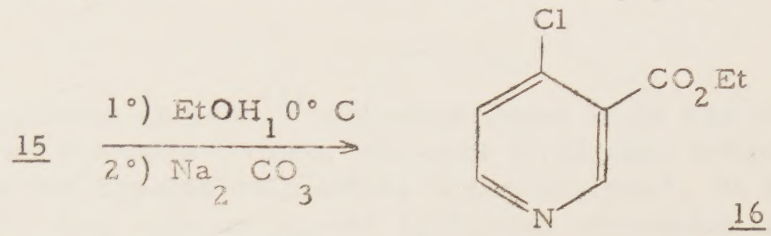
Conclusion 126

Bibliographie 127

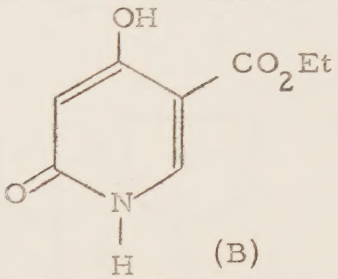
ERRATA

Couverture et page de garde — Lire : alcaloïde de l'Elaeocarpus sphaericus.

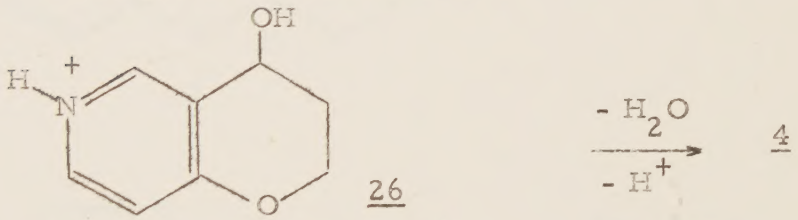
Page 7 — Compléter le schéma du bas de la page :



Page 14 — Rectifier la formule 17 (B) :

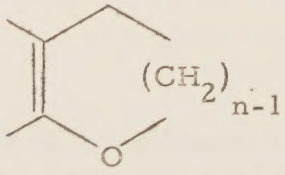


Page 29 — Compléter le schéma IV :



Page 30 — 8ème ligne, lire : méthoxy-2 pyridine.

Page 80 — Rectifier le schéma XI :



Page 97 — 5ème ligne en partant du bas de la page, lire : carbonyle au lieu de carboxyle.

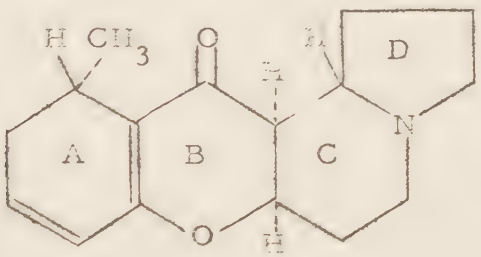
Page 101 — Dans le paragraphe 4, lire : ANSCHUTZ.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

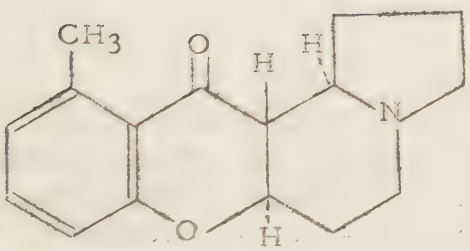
https://archive.org/details/IA41548106_0019

INTRODUCTION

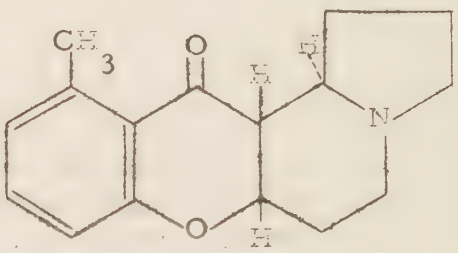
S.R. JOHNS et coll.[1] ont récemment isolé des feuilles des arbres poussant en Nouvelle-Guinée, dix-neuf alcaloïdes constituant une nouvelle classe qu'ils ont appelés "alcaloïdes d'Elaeocarpus", de la famille des "Elaeocarpaceae". Ces auteurs en ont également déterminé la structure et, en particulier, celle de l'alcaloïde principal de l'"Elaeocarpus sphaericus"; l'isoélaeocarpiline (-) 1, ainsi que deux alcaloïdes aromatiques mineurs; l'élaeocarpine (±) 2 et l'isoélaeocarpine (±) 3



1

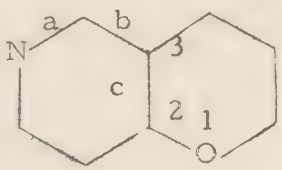


2

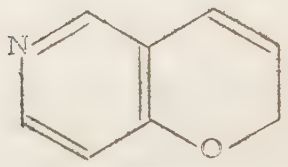


3

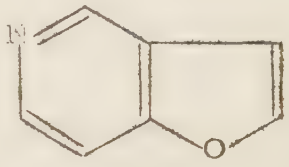
Les cycles B et C, constituant ces diverses molécules, sont formés par l'accolement d'un hétérocycle oxygéné à un hétérocycle azoté, suivant le mode [3,2-c] .



Aussi avant d'aborder la synthèse proprement dite de ces alcaloïdes, il nous a semblé intéressant d'étudier un certain nombre de "modèles" présentant ce type d'accolement et, en particulier, de synthétiser des hétérocycles fondamentaux nouveaux, comme la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine 4 et la furo [3,2-c] pyridine 5.

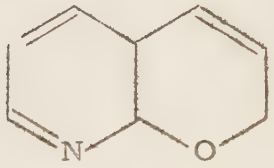


4

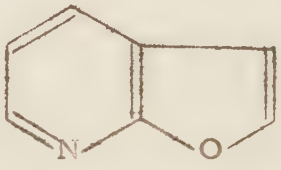


5

En effet, le travail effectué dans notre laboratoire par H. SLIWA[2] avait pour but d'étudier l'accolement [2,3-b] ; il réalisa, entre autre, la synthèse de la 2H-pyranno [2,3-b] pyridine 6 et de la furo [2,3-b] pyridine 7.

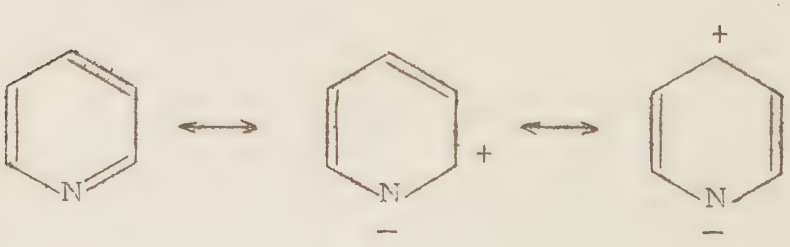


6

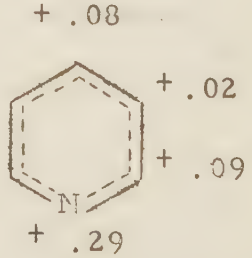


7

Nous avons pensé réaliser les hétérocycles fondamentaux suivant le mode d'accolement [3,2-c] en utilisant les mêmes méthodes de synthèse que pour l'accolement [2,3-b] . Les formes mésomères de la pyridine montrent, en effet, que les sommets -2 et -4 paraissent avoir des réactivités identiques 8, ce qui est confirmé par l'examen des densités électroniques[3] 9 et, à partir d'une pyridine substituée en -3, il doit être possible d'introduire en -4 un second substituant, précurseur de l'hétérocycle oxygéné.



8



9

Notre exposé comprendra six parties :

- Synthèses de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle
- Synthèse de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine
- Synthèse de la furo [3,2-c] pyridine
- Synthèses d'aza-flavones
- Synthèses d'hétérocycles oxygénés accolés au noyau cyclohexénique
- Synthèse de la tétrahydro-1,2,3,7 oxo-7 carboxy-8 indolizine.

PREMIERE PARTIE

SYNTHESES DE L'ETHOXY-4 NICOTINOATE D'ETHYLE

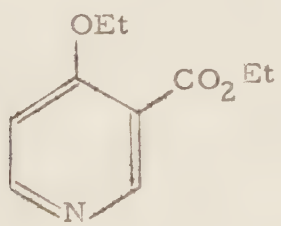
CHAPITRE I

Synthèse à partir du cycle de la β-picoline

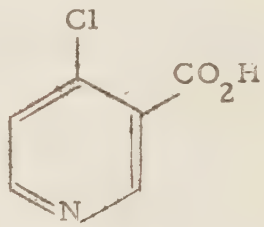
PARTIE THEORIQUE

La très faible réactivité de la pyridine vis-à-vis des substitutions électrophiles, n'autorise pas l'emploi des méthodes utilisées en série benzénique pour accéder aux chromannes ou à ses dérivés. Si ces derniers peuvent s'obtenir par des réactions de type Friedel intramoléculaire : cyclisation du phénoxy-1 chloro-2 propane[4] ou de l'acide phénoxy-3 propanoïque[5], par contre, les essais de cyclisation d'éthers d'hydroxy-2 pyridine ω-fonctionnels se sont soldés par des échecs[2].

Pour réaliser, à partir d'une pyridine, l'accolement des motifs pyranne et furanne, il est donc nécessaire que cette pyridine porte en -3 et -4 les amorces du cycle à créer ; dans ce but, nous avons préparé l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 à partir de l'acide chloro-4 nicotinique 11



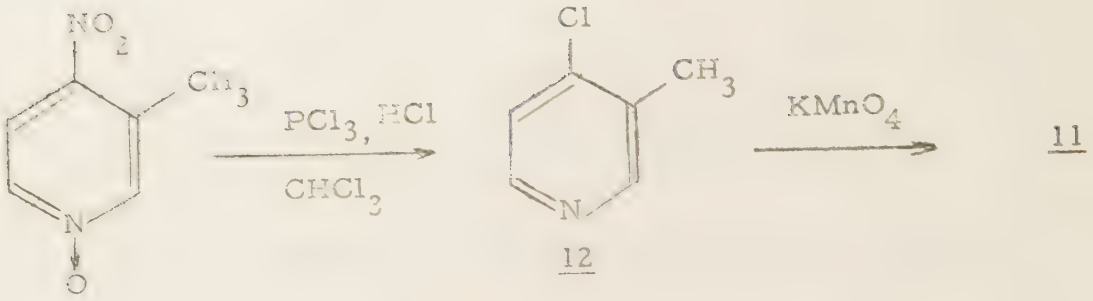
10



11

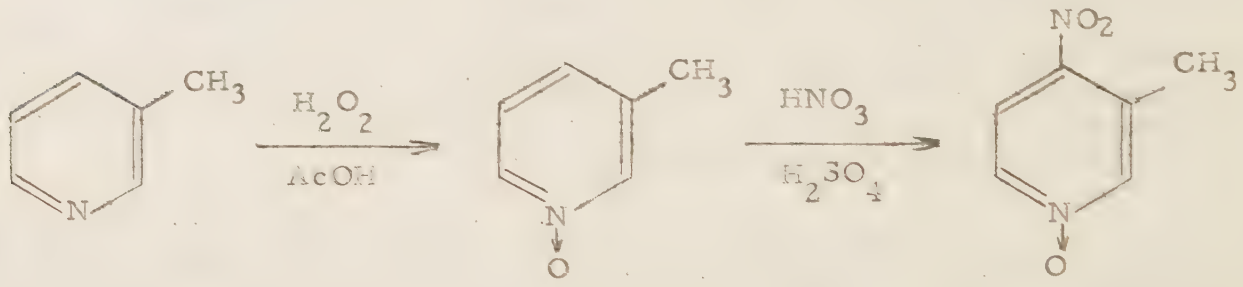
I - Préparation de l'acide chloro-4 nicotinique :

La chloration directe de l'acide nicotinique sur le sommet-4 s'effectuant avec de très mauvais rendements, W.C.J. ROSS[6] prépare la chloro-4 β-picoline 12 dont la chaîne latérale est aisément oxydée par le permanganate de potassium. La chloro-4 β-picoline est elle-même obtenue à partir du N-oxyde de nitro-4 β-picoline.



12 11

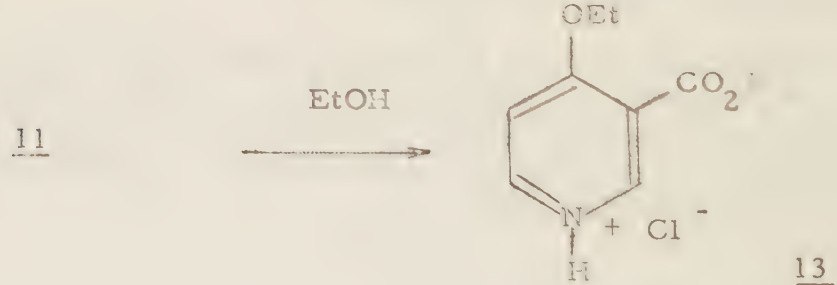
En effet, le N-oxyde de la β-picoline, beaucoup plus réactif vis-à-vis des substitutions électrophiles que la picoline elle-même, est facilement nitré et de manière sélective sur le sommet-4 par action du mélange sulfonitrique.



L'acide chloro-4 nicotinique est ainsi préparé avec un rendement de 25 % à partir de la β-picoline. Le carbone-4 porteur de l'atome de chlore peut-être le siège de substitutions nucléophiles, car la densité électronique y est faible en raison des effets attracteurs de l'hétéroatome situé en para et du groupe carbéthoxy située en ortho. Grâce à cette propriété, nous avons préparé l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10.

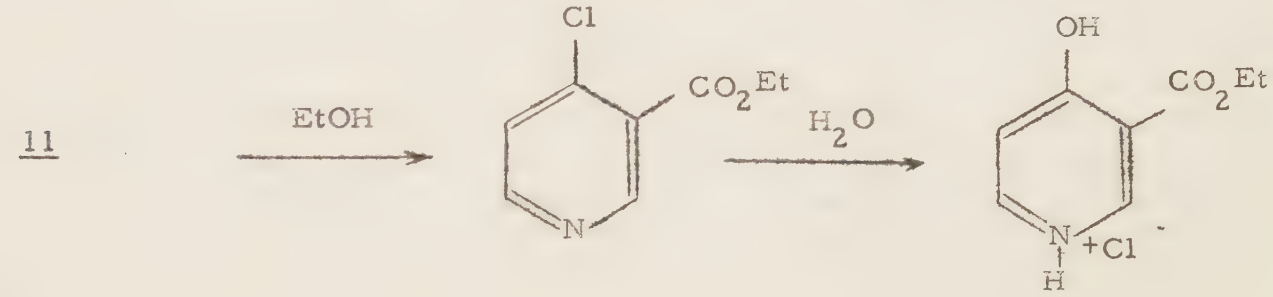
II - Synthèse de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle :

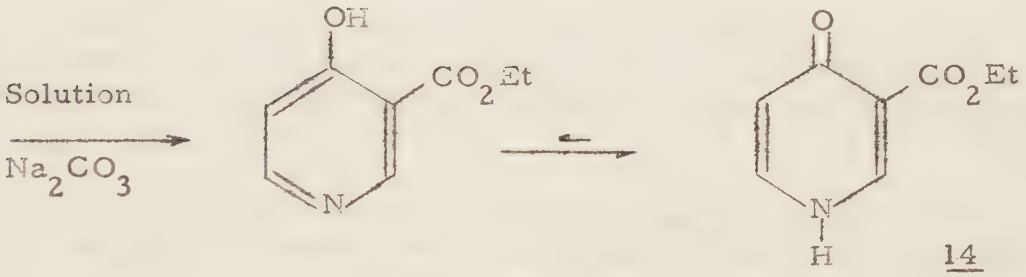
W.C.J. ROSS[6], traitant l'acide chloro-4 nicotinique 11 par l'alcool éthylique à l'ébullition durant deux heures, obtient le chlorhydrate de l'acide éthoxy-4 nicotinique 13, mettant ainsi en évidence la mobilité de l'halogène.



13

Mais il isole en même temps, en quantité plus faible, l'hydroxy-4 nicotinoate 14, qui existe sous la forme pyridone et dont la formation est due à la présence de traces d'eau dans le milieu ; ainsi le chlore a peut-être été remplacé, de façon compétitive, par -OH et par -OEt. 13 est stable à l'eau bouillante.

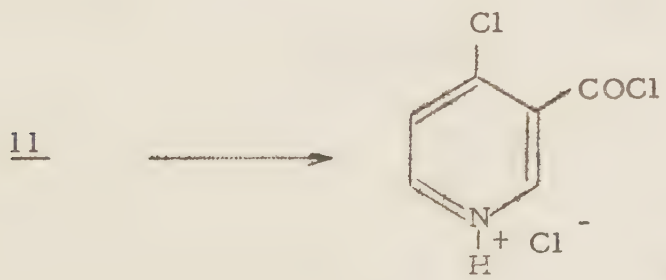




14

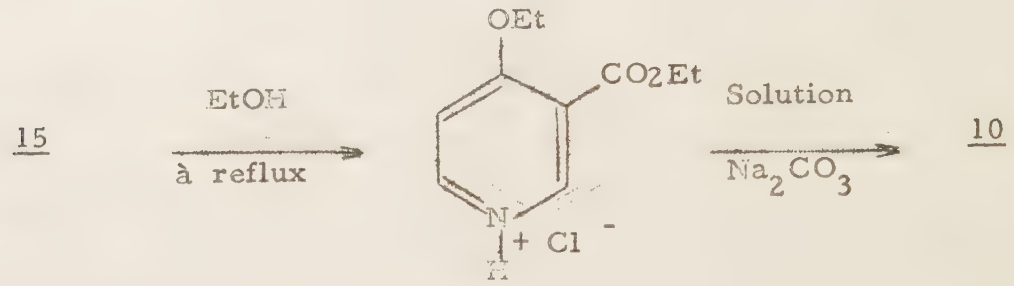
Si nous désirons préparer l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle par action de l'alcool éthylique sur l'acide 11, la réaction d'estérification fournira de l'eau, ce qui diminuera le rendement en dérivé éthoxylé en -4. Aussi avons-nous envisagé sa préparation par l'intermédiaire du chlorure d'acide, ce qui évite la formation d'eau.

L'acide chloro-4 nicotinique 11 traité par le chlorure de thionyle en excès, nous donne le chlorure d'acide correspondant sous forme de chlorhydrate 15 ; la substitution du chlore en -4 est alors rendue plus aisée grâce à la présence de l'atome d'azote chargé positivement.



15

On additionne ensuite un excès d'alcool éthylique absolu sec, à froid au chlorure d'acide. Le mélange réactionnel est porté à ébullition durant deux heures, ce qui nous donne l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 avec un rendement de 72 %.



Cette réaction se déroule en deux étapes : le chlorure d'acide par un excès d'alcool éthylique sec est transformé en ester 16 à 0° C, et la substitution nucléophile de l'halogène a lieu seulement à l'ébullition de la solution.

Nous préparons ainsi l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 avec un rendement de 18 %, en cinq étapes. L'étude spectrographique IR et R M N est en accord avec la structure proposée.

En R M N , l'attribution des déplacements chimiques ($CDCl_3$) des protons relatifs aux fonctions éther et ester a été faite par comparaison avec des composés n'ayant que l'une ou l'autre des deux fonctions (tableau I).

Composé	Déplacement chimique des CH_3 (ppm) de		Déplacement chimique des CH_2 (ppm) de	
	- OEt	$-CO_2Et$	- OEt	$-CO_2Et$
Chloro-4 nicotinoate d'éthyle 16	-	1,42	-	4,45
Ethoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10	1,37	1,46	4,17	4,34

Tableau I

PARTIE EXPERIMENTALE

- Les points de fusion indiqués dans le présent travail ont été déterminés au capillaire et ne sont pas corrigés.
- Les spectres IR ont été pris, sauf indication contraire dans le texte, en film liquide sur appareils PERKIN-ELMER 21 et BECKMAN IR-20. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} et les abréviations F, m, f, et ép signifient respectivement : forte, moyenne, faible et épaulement.
- Les spectres UV ont été pris en solution éthanolique sur appareil PERKIN-ELMER 137.
- Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil VARIAN A-60-A à 60 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm, avec le tétraméthylsilane comme référence (interne pour les solutions dans CCl_4 et $CDCl_3$, externe pour les autres solvants) ou le tétradeutério-2,2,3,3 triméthylsilyl-3 propionate de sodium pour les solutions dans D_2O (référence interne). Les abréviations s, d, t, q et m signifient respectivement : singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet.
- Les chromatographies en phase gazeuses, analytiques et préparatives, ont été faites sur appareil VARIAN AUTOPREP A-700.
- Les microanalyses ont été effectuées au service de Monsieur DORME, que nous remercions particulièrement; elles sont en accord avec les structures proposées.

1 - N-oxyde de la β-picoline :

Il est préparé suivant la méthode de TAYLOR et CROVETTI[7] par action de l'eau oxygénée à 110 volumes sur la β-picoline en solution acétique.

2 - N-oxyde de la méthyl-3 nitro-4 pyridine :

Par nitration du N-oxyde de la β-picoline selon la méthode de HERTZ et TSAI[8], modifiée par ROSS [6] (rendement 77 % à partir de la β-picoline).

3 - Méthyl-3 chloro-4 pyridine :

Par action du trichlorure de phosphore sur une solution de la méthyl-3 nitro-4 pyridine dans le chloroforme sec saturé en HCl, selon HERTZ et TSAI[8].

4 - Acide chloro-4 nicotinique :

Il est préparé par oxydation permanganique de la méthyl-3 chloro-4 pyridine selon la méthode de HERTZ et MURTY[9], modifiée par ROSS[6] (rendement 54 % à partir du dérivé nitré).

5 - Chloro-4 nicotinoate d'éthyle :

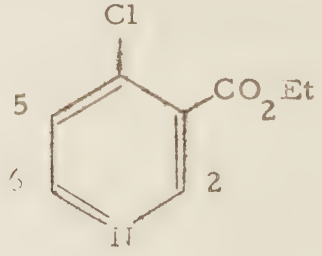
Dans un ballon tricol de 250 cm^3 muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$, on place 15,75 g d'acide chloro-4 nicotinique (0,1 mole). On ajoute goutte à goutte 43,5 cm^3 de chlorure de thionyle purifié[10], à 0° C, en maintenant une vive agitation. Une fois l'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante, puis on porte le mélange réactionnel à reflux du chlorure de thionyle pendant une heure. L'excès de chlorure de thionyle est chassé sous le vide de la trompe. On ajoute alor goutte à goutte 50 cm^3 d'alcool éthylique absolu à 0° C, en agitant. On laisse revenir à température ambiante et maintient 3 heures sous agitation. L'excès d'alcool éthylique est chassé à la trompe à température inférieure à 30° C. On ajoute 100 cm^3 d'eau et ajuste à pH 7 par Na_2CO_3 saturé. On extrait à l'éther et sèche sur sulfate de sodium. A la distillation, on obtient 5,9 g (rendement 32 %) de chloro-4 nicotinoate d'éthyle.

E_1 = 83° C $\qquad$ n_D^{20} = 1,5230

Spectre IR

2097 (m) ν_{C-H} pyridine; 1725 (F) $\nu_{C=O}$; 1580 (F), 1465 (m) ν_{cycle} pyridine; 1305 (F), 1265 (F), 1130 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,42	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
4,45	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
7,64	1	doublet	H - 5	$J_{5-6} = 6$
8,75	1	doublet	H - 6	$J_{5-6} = 6$
9,06	1	singulet	H - 2	

6 - Ethoxy-4 nicotinoate d'éthyle :

Dans un ballon tricol d'un litre, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$, on place 157,5 g d'acide chloro-4 nicotinique (1 mole). On opère de la même façon que lors de la préparation du chloro-4 nicotinoate d'éthyle en prenant 435 cm^3 de chlorure de thionyle purifié et 500 cm^3 d'alcool éthylique absolu. Une fois l'addition d'alcool terminée, on laisse revenir à température ambiante et on porte le milieu réactionnel à reflux de l'alcool éthylique durant deux heures. L'excès d'alcool est chassé sous le vide de la trompe. On ajoute 200 cm^3 d'eau et neutralise par une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH 7. On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium, chasse l'éther et distille sous vide. On obtient ainsi 135,5 g (rendement 70 %) d'

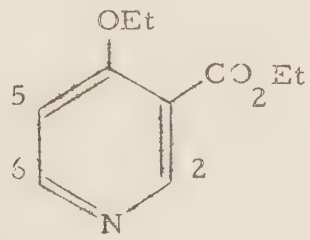
éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle

$E_{0,073} = 104°$ C F = 33° C

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

3000 (m) ν_{C-H} pyridine ; 1725 (F) $\nu_{C=O}$; 1583 (F), 1572 (m), 1484 (m), 1470 (m) ν_{cycle} pyridine ; 1310 (F), 1270 (F), 1100 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



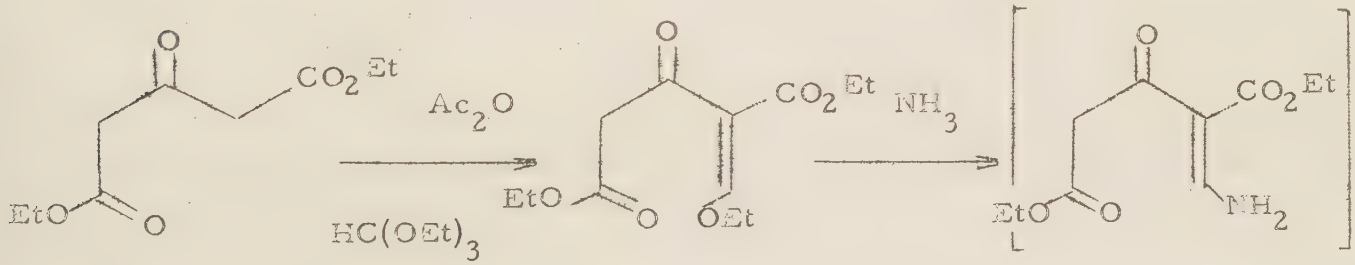
Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,37	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
1,46	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
4,17	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
4,34	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
6,85	1	doublet	H - 5	J_{5-6} = 6
8,50	1	doublet	H - 6	J_{5-6} = 6
8,85	1	singulet	H - 2	

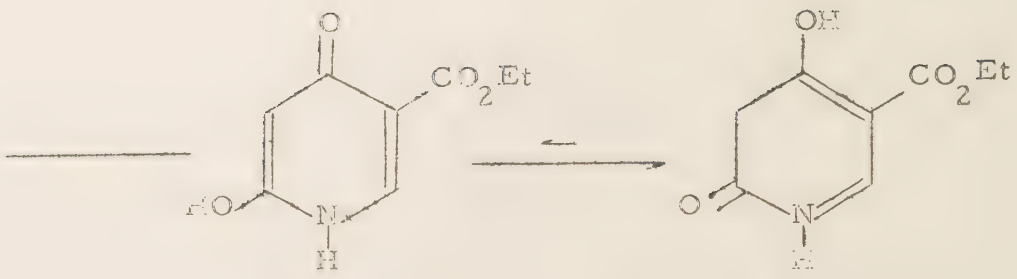
CHAPITRE II

Synthèse de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle comportant création du cycle pyridinique

PARTIE THEORIQUE

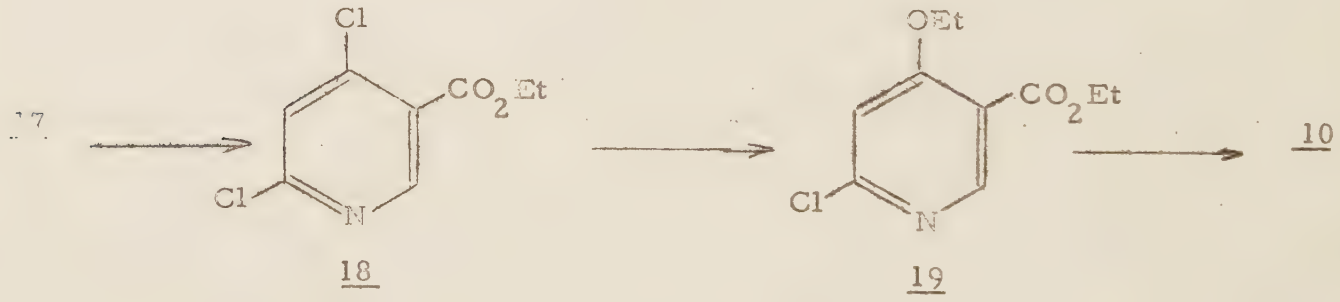
Dans le précédent chapitre, nous avons décrit la synthèse (rendement 18 %) de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 à partir de la β-picoline ; cette méthode est longue et délicate. En effet, trois des étapes qui permettent le passage du N-oxyde de la β-picoline à l'acide chloro-4 nicotinique 11 : nitration, chloration réductrice et oxydation permanganique, sont très exothermiques et ne peuvent être modérées qu'en opérant sur des quantités limitées, aussi avons nous été amené à mettre au point une nouvelle synthèse. Nous avons pensé qu'il serait peut-être rentable de créer le cycle pyridinique à partir d'un composé acyclique portant, dans la position voulue, les substituants ou leurs précurseurs. Parmi les nombreuses méthodes de synthèse proposées dans la littérature[11a], aucune ne permet un accès direct à une pyridine -3,4 disubstituée du type 10. Par contre, on a proposé[12] la préparation d'une pyridine -3,4,6 trisubstituée, le dihydroxy-4,6 nicotinoate d'éthyle 17, à partir de l'acétone dicarboxylate d'éthyle : la condensation sur l'orthoformiate d'éthyle mole à mole, suivie de l'action de l'ammoniac aqueux, conduit au produit attendu avec un rendement de 60 %.





(A) 17 (B)

La forme intermédiaire, ouverte, ne peut être isolée, la cyclisation se faisant spontanément. Le dihydroxy-4,6 nicotinoate d'éthyle 17 existe principalement sous la forme hydroxy pyridone (forme B) comme l'ont démontré H.J. den HERTOG et D.J. BUURMAN[13]. Pour accéder à l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10, il fallait introduire en -6 une fonction facilement éliminable : il est aisé de transformer 17 en la dichloro-4,6 pyridine 18, mais il est alors nécessaire, pour accéder à 10, de faire la substitution sélective en -4, avant d'enlever le chlore en -6 par hydrogénolyse (schéma I).



18 19

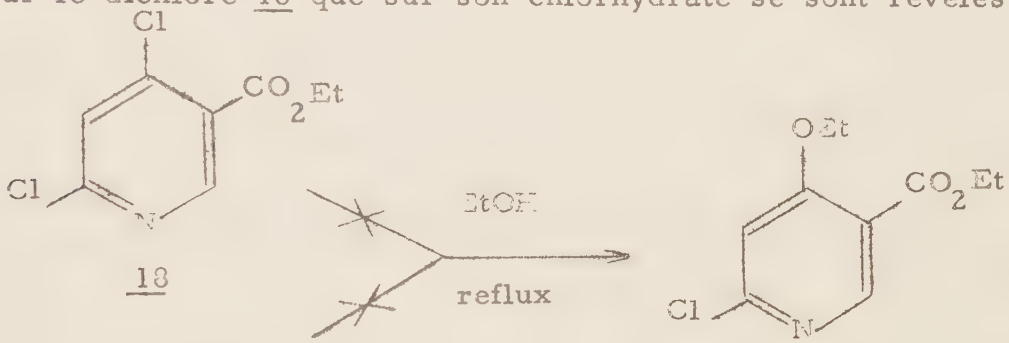
SCHEMA I

I - Dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle 18

Le passage des dihydroxy-2,4 pyridines aux dérivés chlorés correspondants peut s'effectuer à l'aide du trichlorure de phosphore, du pentachlorure de phosphore, de l'oxychlorure de phosphore ou d'un mélange de ces deux derniers agents[11b]. Nous avons utilisé l'oxychlorure de phosphore qui s'avère être un agent efficace et d'emploi facile[14]; le dihydroxy-4,6 nicotinoate d'éthyle 17 traité au reflux, durant sept heures, conduit au dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle 18 avec 70,5 % de rendement.

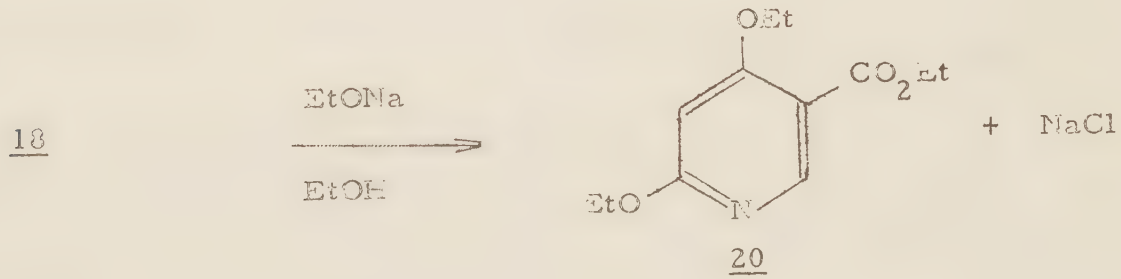
II - Ethoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle 19

La littérature[15] montre que les halogènes situés sur le sommet -4 de la pyridine sont plus facilement substituables que les halogènes en -2 et -6. Or, on a vu que le passage du chloro-4 à l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle se faisait très bien; nous avons pensé qu'un simple chauffage du dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle 18, au reflux de l'éthanol absolu nous permettrait d'accéder à l'éthoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle 19 puisque la présence d'un substituant électroattractant en -6 ne pouvait que rendre la substitution de l'halogène en -4 plus aisée. Les essais effectués tant sur le dichloré 18 que sur son chlorhydrate se sont révélés infructueux.



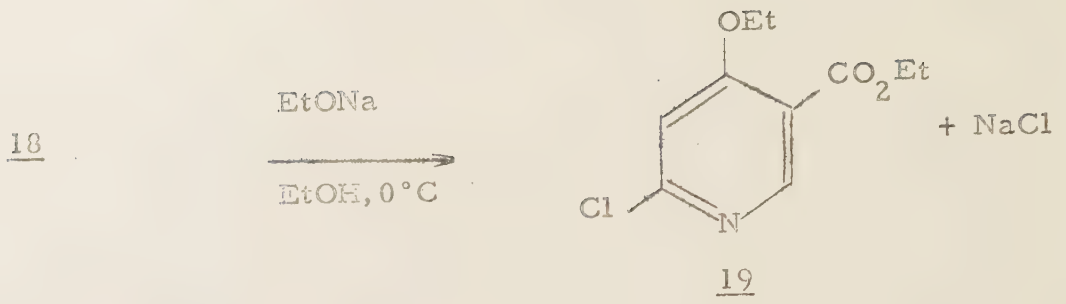
18 18, HCl 19

A la suite de cet échec, nous avons utilisé un nucléophile plus puissant, l'éthylate de sodium dans l'éthanol. Lorsque l'on ajoute à cette solution le composé 18, on observe une précipitation abondante de chlorure de sodium et une réaction fortement exothermique, et si l'on arrête à une mole de 18 pour une mole d'éthylate, il se forme quantitativement le diéthoxy-4,6 nicotinoate d'éthyle 20.



20

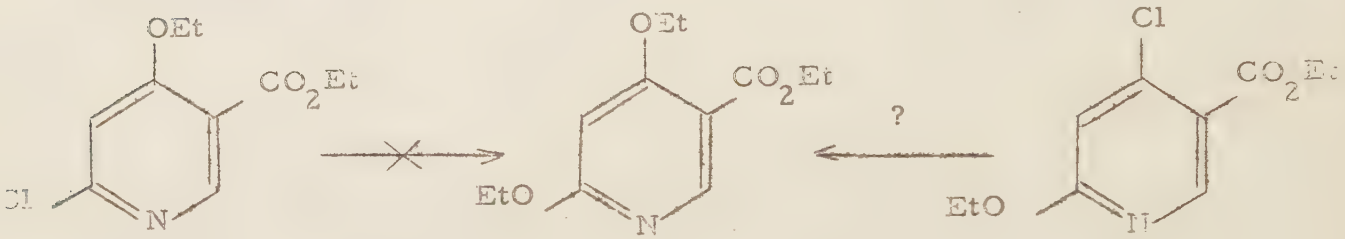
Il faut donc admettre que la substitution d'un des halogènes s'effectue par l'éthylate, tandis que l'autre est substitué par l'éthanol. Par contre l'addition inverse : solution d'éthylate de sodium ajoutée lentement, mole à mole, à une solution du dichloré 18 maintenue à 0° C, conduit sélectivement à l'éthoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle 19, avec un rendement de 82,5 %.



19

Pour mieux analyser la réaction conduisant à 20, nous avons porté au reflux de l'éthanol le composé monochloré 19 ; nous n'avons pas obtenu le diéthoxy-4,6 nicotinoate d'éthyle 20.

Il aurait été intéressant de disposer aussi du chloro-4 éthoxy-6 nicotinoate d'éthyle 21 , pour le soumettre à l'action de l'éthanol. Nous n'avons pu préparer ce composé.



19 20 21

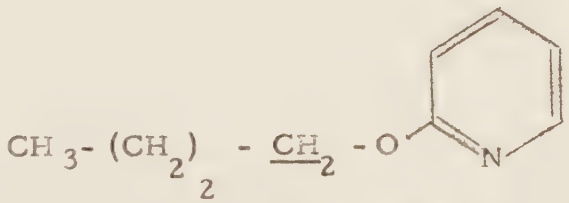
La structure des composés 19 et 20 a été déterminée par étude spectrographique en IR et RMN.

En RMN, l'attribution des déplacements chimiques ($CDCl_3$) des protons relatifs aux fonctions éther et ester, a pu être faite par comparaison avec des composés n'ayant que l'une ou l'autre des fonctions (tableau II).

Composé	Déplacement chimique des CH_3 (ppm) de			Déplacement chimique des CH_2 (ppm) de		
	- O Et		- CO_2 Et	- O Et		- CO_2 Et
	en -4	en -6		en -4	en -6	
Chloro-4 nicotinoate d'éthyle 16	-	-	1,42	-	-	4,45
Dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle 18	-	-	1,43	-	-	4,48
Ethoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10	1,37	-	1,46	4,17	-	4,34
Ethoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle 19	1,40	-	1,51	4,23	-	4,41
Diéthoxy-4,6 nicotinoate d'éthyle 20	1,38	1,40	1,50	4,15	4,38	4,45

Tableau II

La présence de l'azote hétérocyclique proche de la fonction éther en -2 provoque un fort déblindage des protons de cette fonction (- O - $\underline{CH}_2$ -), comme le montre la valeur du déplacement chimique (δ = 4,35 ppm) dans la butoxy-2 pyridine 22[16] et qui est plus important, ici, que l'effet diamagnétique du carbonyle de la fonction ester.

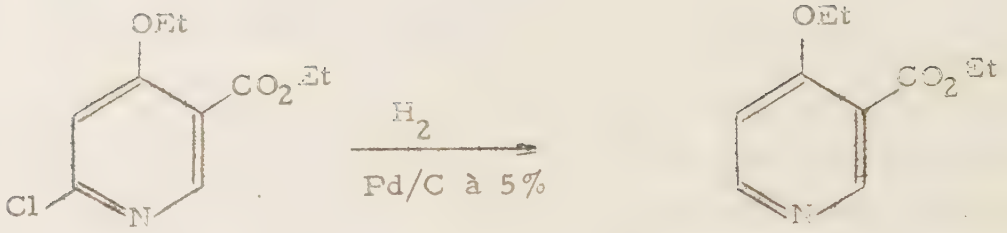


δ = 4,35 ppm

22

III - Ethoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10

L'hydrogénolyse des chloropyridines est souvent aisée[17]. L'éthoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle 19, en solution dans l'acétate d'éthyle-éthanol (mélange 50-50), est hydrogéné à pression atmosphérique, en présence de palladium sur charbon à 5 %. L'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 est obtenu avec un rendement de 93 %.



19 10

Par cette nouvelle méthode de synthèse, l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 est obtenu plus rapidement (quatre étapes) avec un rendement de 32 % à partir de l'acétone dicarboxylate d'éthyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Dihydroxy-4,6 nicotinoate d'éthyle

Il est préparé suivant la méthode de H.J. den HERTOG[12b] que nous avons légèrement modifiée.

Dans un ballon tricol de 500 cm^3 muni d'un agitateur et d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$, on place 20 g d'acétone dicarboxylate d'éthyle (0,1 mole), 14,8 g d'orthoformiate d'éthyle (0,1 mole) et 20,4 g d'anhydride acétique (0,2 mole). Le mélange agité est chauffé 1 heure à 130° C au bain d'huile. Ensuite, on adapte au tricol une colonne à distiller. La pression est abaissée progressivement jusqu'à 15 mm Hg en veillant à ce que la température du bain d'huile ne dépasse pas 100° C. Une fois la distillation terminée, le résidu est versé dans une solution aqueuse d'ammoniac, des cristaux jaunes se déposent au bout de quelques minutes et on laisse reposer une nuit. Le solide filtré est mis en suspension dans du benzène, on élimine l'eau au moyen d'un appareil de Dean-Starck, on filtre le solide qui est ensuite séché sous vide phosphorique. On obtient ainsi 11 g (rendement 60 %) de

dihydroxy-4,6 nicotinoate d'éthyle.

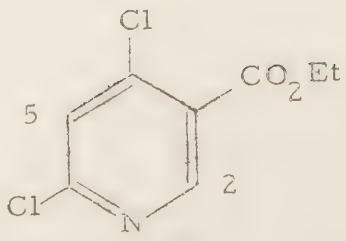
2 - Dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle

Dans un ballon tricol d'un litre muni d'un agitateur et d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$, on ajoute par petites portions 50 g de dihydroxy-4,6 nicotinoate d'éthyle (0,273 mole) à 300 cm^3 d'oxychlorure de phosphore, en maintenant à 0° C. Puis on chauffe 7 heures à reflux et chasse enfin l'excès d'oxychlorure de phosphore. On reprend par 300 cm^3 d'eau distillée, neutralise par une solution saturée de carbonate de sodium, extrait au chloroforme et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du chloroforme, on distille le résidu sous vide, ce qui conduit à 42,3 g (rendement 70,5 %) de

dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle.

$E_{0,01}$ = 85° C F = 29 - 30° C.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,43	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
4,48	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
7,51	1	singulet	H - 5	
8,90	1	singulet	H - 2	

3 - Diéthoxy-4,6 nicotinoate d'éthyle

Dans un erlenmeyer de 250 cm^3 muni d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$, on introduit 0,4 g de sodium (0,0172 atomegramme) dans 30 cm^3 d'éthanol absolu, tout en agitant. Une fois le sodium disparu, on ajoute goutte à goutte 20 cm^3 d'une solution alcoolique de 3,8 g de dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle (0,0172 mole). On constate que la réaction est exothermique et qu'il y a une précipitation de chlorure de sodium. On laisse revenir à température ambiante sous agitation, puis on porte à reflux durant un quart d'heure. On chasse l'éthanol et reprend par 70 cm^3 d'eau distillée, extrait par le chloroforme, sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation, on obtient 4,1 g (rendement 99,9 %) de

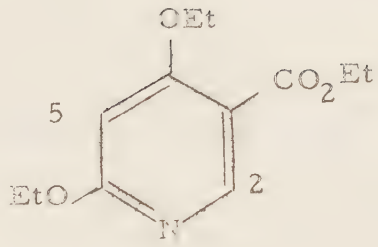
diéthoxy-4,6 nicotinoate d'éthyle.

F = 72 ° C (éther de pétrole).

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

3000 (m) ν_{C-H} pyridine; 1720 (F) $\nu_{C=O}$; 1600 (F), 1550 (m), 1410 (m) ν_{cycle} pyridine; 1235 (F), 1190 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,38	3	triplet	CH_3 de OEt en -4	J = 7
1,40	3	triplet	CH_3 de OEt en -6	J = 7
1,50	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
4,15	2	quadruplet	CH_2 de OEt en -4	J = 7
4,38	2	quadruplet	CH_2 de OEt en -6	J = 7
4,45	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
6,23	1	singulet	H - 5	
8,66	1	singulet	H - 2	

4 - Ethoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle

Dans un erlenmeyer de 500 cm^3, refroidit par un bain de glace, on introduit 24,25 g de dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle (0,11 mole) en solution dans 100 cm^3 d'éthanol absolu. On ajoute goutte à goutte une solution d'éthylate de sodium préparée par addition de 2,54 g de sodium (0,11 mole) dans 300 cm^3 d'éthanol absolu. Une fois l'addition terminée, on maintient l'agitation (1 heure) en laissant revenir à température ambiante. On chasse l'éthanol à l'évaporateur rotatif en veillant à ce que la température du bain-marie ne dépasse pas 40° C. On reprend par 300 cm^3 d'eau distillée, extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation, on obtient 20,80 g (rendement 82,5 %) d'

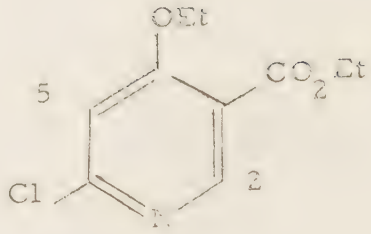
éthoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle.

F = 73 - 74° C (éther de pétrole).

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

3000 (m) ν_{C-H} pyridine; 1740 (F) $\nu_{C=O}$; 1585 (F), 1460 (F) ν_{cycle} pyridine; 1350 (m), 1290 (m), 1100 (m) ν_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$).



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,40	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
1,51	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
4,23	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
4,41	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
6,96	1	singulet	H - 5	
8,75	1	singulet	H - 2	

5 - Ethoxy-4 nicotinoate d'éthyle

Dans une fiole à hydrogéner sous pression atmosphérique, on introduit une solution de 20,55 g d'éthoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle (0,085 mole) dans 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, puis on ajoute 100 cm^3 d'éthanol à 95° et 1 g de palladium sur charbon, à 5 %. Une fois la quantité théorique d'hydrogène (2 l.) absorbée, on filtre la solution, évapore, reprend par 300 cm^3 d'eau, neutralise par une solution saturée de carbonate de sodium et extrait au chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium et évapore ensuite. On obtient 15,70 g (rendement 94,5 %) d'

éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle.

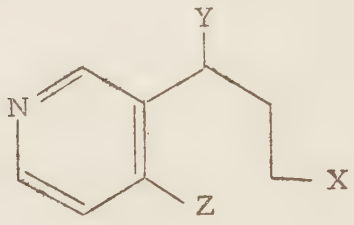
(composé décrit dans le premier chapitre de la première partie).

DEUXIEME PARTIE

SYNTHESE DE LA 2H-PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE

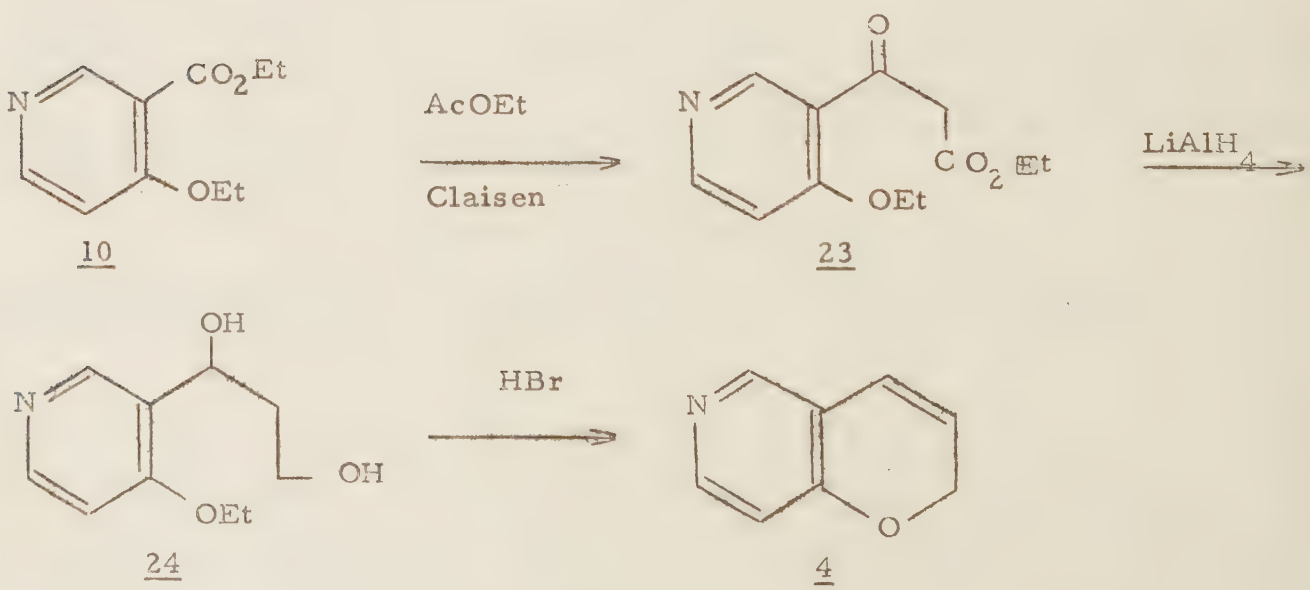
PARTIE THEORIQUE

Pour accéder à la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine 4, il convient de partir d'un composé trifonctionnel du type :



dans lequel X et Z sont destinés à créer le pont oxygène du cycle pyrannique Y permettant la création d'une double liaison.

Un composé trifonctionnel de ce type, aisément accessible à partir de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 est l'éthoxy-4 nicotinoylacétate 23. Nous avons effectivement obtenu la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine en réalisant les transformations suivantes (schéma II) :



SCHEMA II

I - (Ethoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle 23 :

L'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 a été condensé avec l'acétate d'éthyle, en présence de sodium[18]. Si l'on distille le produit obtenu, même sous pression réduite, on obtient un mélange, aisément mis en évidence par la RMN, de

l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle sous les deux formes cétonique et énolique, et de

l'acétyl-3 éthoxy-4 pyridine provenant de la décomposition thermique de l'ester β-cétonique.

L'ester β-cétonique 23 est, au contraire, aisément séparé par l'intermédiaire de son énolate sodique[19], formé sur le produit brut. On évite ainsi la distillation, et on peut purifier 23, après retour en milieu neutre, par filtration sur alumine neutre et recristallisation dans l'éther. De cette manière, nous obtenons l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle avec un rendement de 64 %.

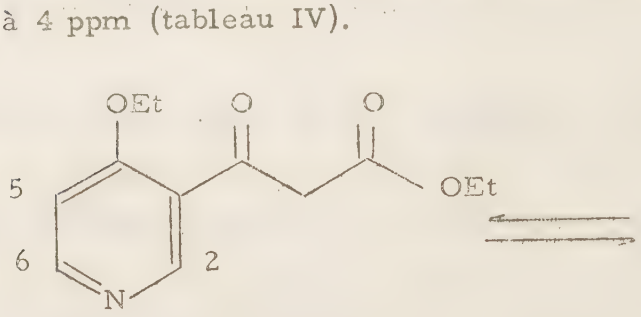
La structure de cet ester β-cétonique est confirmée par l'étude en RMN. Nous avons attribué les déplacements chimiques ($CDCl_3$) des protons relatifs aux fonctions éther et ester de l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle, par comparaison avec des composés n'ayant qu'une des deux fonctions (tableau III).

Composé	Déplacement chimique des CH_3 (ppm) de		Déplacement chimique des CH_2 (ppm) de	
	- OEt	- CO_2Et	- OEt	- CO_2Et
Chloro-4 nicotinoate d'éthyle 16	-	1,42	-	4,45
Ethoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10	1,37	1,46	4,17	4,34
Acétyl-3 éthoxy-4 pyridine (cf. 3ème partie)	1,53	-	4,24	-
(Ethoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle 23	1,50	1,21	4,23	4,18

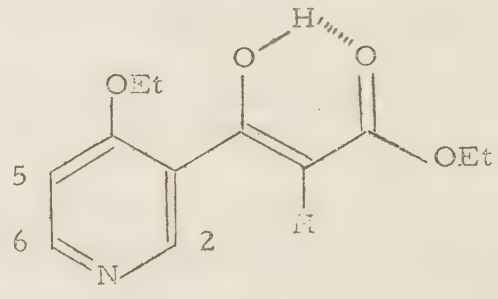
Tableau III

La comparaison des composés 16 et 10 montre que les protons des groupes éthyle de la fonction ester sont plus déblindés que ceux de la fonction éther. Par contre, c'est l'inverse que nous observons dans l'acétyl-3 éthoxy-4 pyridine et l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle : il apparaît que le passage d'un carbéthoxyle à un carbonyle sur le sommet -3 de la pyridine, déblinde les protons de la fonction éther; par contre, ceux de la fonction ester de l'ester β-cétonique, ne subissant plus l'effet déblindant de l'hétérocycle, se trouvent déplacés vers les champs forts.

Le spectre RMN de l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle met aussi en évidence la présence de la forme énolique 25. Pour une solution de 100 mg de produit dans 1 cm^3 de solvant, le taux d'énolisation est de 12 % dans $CDCl_3$; il monte à 30 % dans CCl_4, solvant moins polaire. Cette détermination a été faite sur l'intégration du signal du groupe $-CH_2-$ à 4 ppm (tableau IV).



23

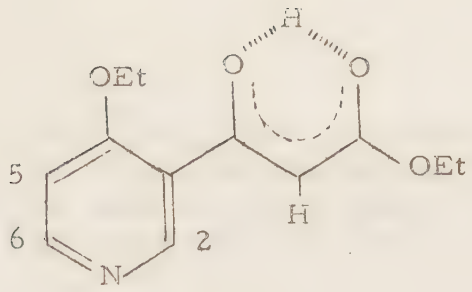


25

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,17	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
1,44	2,1	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
1,47	0,9	triplet	CH_3 de OEt (énol)	J = 7
3,77	1,4	singulet	CH_2 de $CO-CH_2-CO_2Et$	
4,08	1,4	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
4,15	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
4,21	0,6	quadruplet	CH_2 de OEt (énol)	J = 7
5,90	0,3	singulet	= CH (énol)	
6,76	1	doublet	H - 5	$J_{5-6} = 6$
8,34	0,3	doublet	H - 6 (énol)	$J_{5-6} = 6$
8,40	0,7	doublet	H - 6	$J_{5-6} = 6$
8,70	0,7	singulet	H - 2	
8,80	0,3	singulet	H - 2 (énol)	
12,46	0,3	singulet	OH (énol)	

Tableau IV

L'interprétation de ces résultats se fait aisément si l'on admet la présence d'un courant de cycle dans la forme chélatée, comme l'ont montré V. B. BOCK et coll.[20] dans les β-dicétones et leurs chélates.



25

L'effet diamagnétique résultant du courant de cycle entraîne alors un déblindage des protons du groupe-OEt et du proton H-2. On peut observer que ce déblindage, par rapport à la forme cétonique, est d'autant plus important que le proton considéré est plus proche du centre du cycle chélaté. C'est ainsi qu'il est de 0,10 ppm pour H-2, 0,06 ppm pour les protons $-CH_2-$ et 0,03 ppm pour les protons $-CH_3$. On constate donc que l'effet de ce courant de cycle est suffisamment puissant pour l'emporter sur le déblindage que provoque habituellement un groupement carbonyle, par son effet électronique attracteur et son effet d'anisotropie propre. Toutefois, on notera que le proton H-6 résonne à un champ plus élevé dans la forme énolique 25 que dans la forme cétonique 23 ; cette fois, c'est l'effet déblindant du carbonyle situé en para qui l'emporte sur l'effet du courant de cycle de la forme énolique, ce dernier devenant négligeable du fait de l'éloignement du proton H-6.

II - (Ethoxy-4' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 24 :

La réduction de l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle 23 par l'aluminohydrure de lithium, dans le THF, conduit au glycol attendu 24 avec un rendement de 62 % en produit recristallisé.

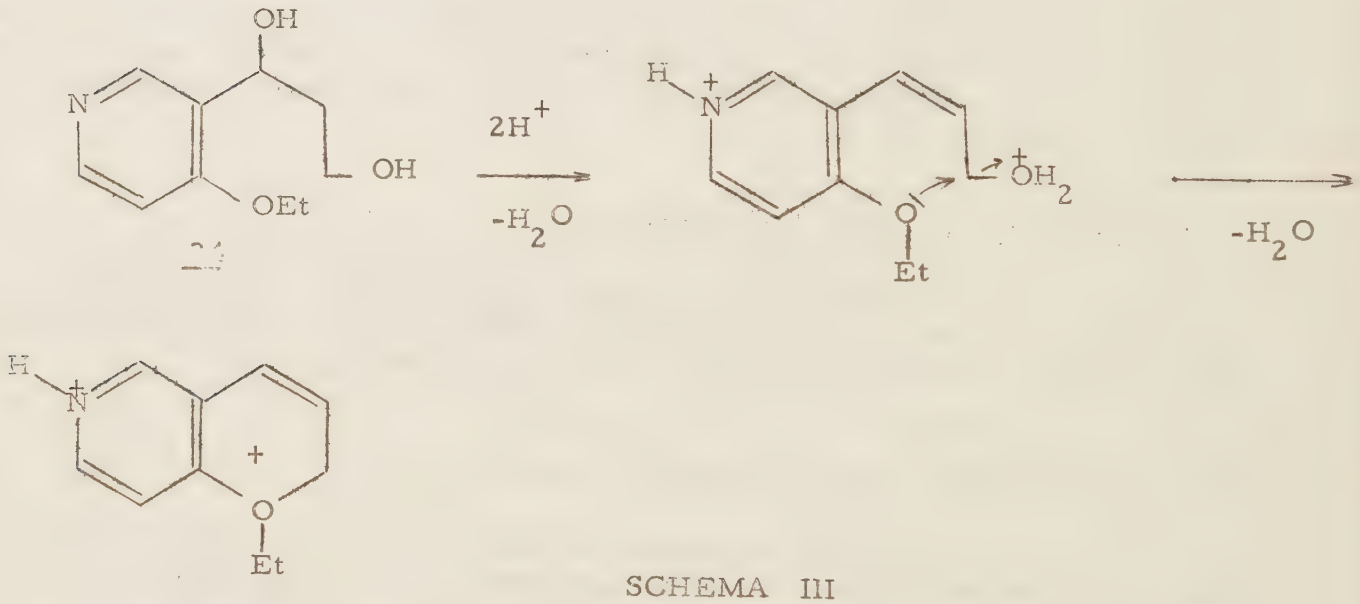
III - 2H-pyranno [3,2-c] pyridine 4 :

Rappelons que parmi les différents agents utilisés pour transformer l'(éthoxy-2' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 en 2H-pyranno [2,3-b] pyridine[2], le plus efficace s'est avéré être l'acide bromhydrique aqueux à 48 % ; l'ensemble de la transformation se réalise à 90° C avec un rendement de 60 %, et peut être aisément suivi par distillation du bromure d'éthyle formé au cours de la réaction.

Par contre, dans le cas du glycol 24, on n'observe pas la formation du bromure d'éthyle même par reflux prolongé avec l'azéotrope bromhydrique. Ce n'est que par traitement en tube scellé, à 160° C durant 2 heures, que nous avons pu mettre en évidence la formation de bromure d'éthyle. Si le traitement du milieu réactionnel fournit alors d'abondantes résines, il permet néanmoins d'isoler la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine 4 avec un rendement de 26 %. Avec des agents plus doux comme le chlorure de pyridinium[21], nous n'avons pas observé de dégagement de chlorure d'éthyle même par un chauffage prolongé à 180° C.

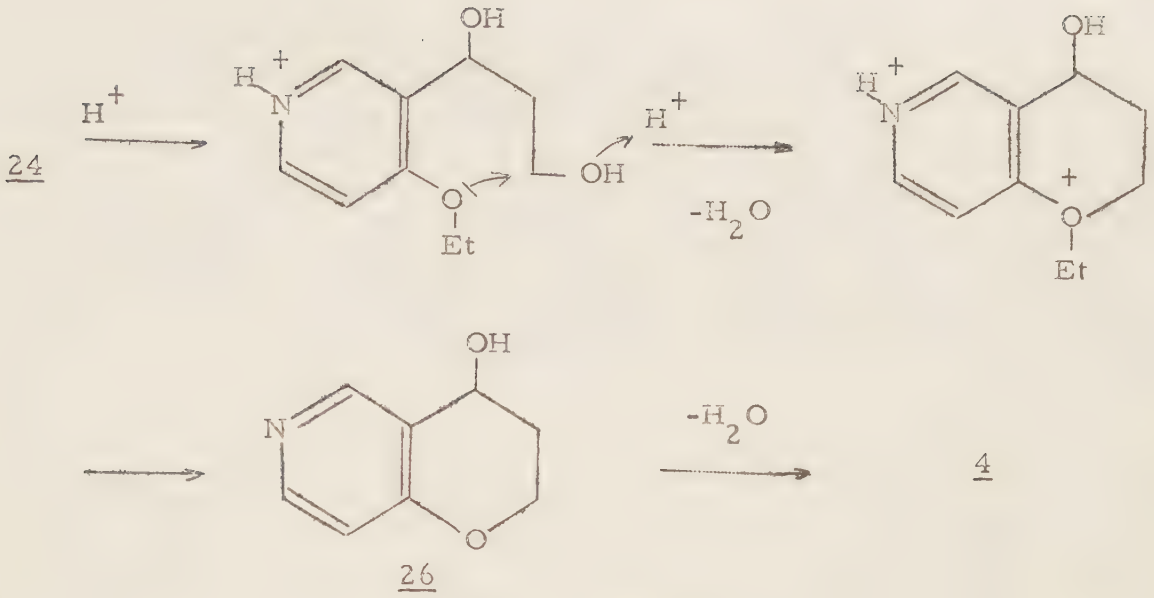
Le passage du diol 24 à la pyrannopyridine 4 apparait comme le résultat d'une hétérocyclisation et d'une déshydratation. Il est peu vraisemblable que le clivage de la fonction éther-oxyde en -4 précède la réaction d'hétérocyclisation, qui s'effectuerait alors sur une hydroxy-pyridine intermédiaire.

En effet, MEISLICH[11b] signale que la littérature ne cite aucun exemple d'éthérification de monohydroxy-pyridine par un alcool en milieu acide. Il est plus raisonnable de supposer que la cyclisation résulte d'une participation du groupement éthoxyle lors de la formation d'un carbocation aux dépens de la fonction alcool primaire. Pour interpréter la synthèse de la 2H-pyranno [2,3-b] pyridine, H. SLIWA[2] avait avancé l'hypothèse d'une déshydratation préalable de la fonction alcool secondaire, conduisant à un alcool allylique primaire. Ce dernier est alors plus apte à fournir le carbocation permettant au groupe éthoxyle d'exercer sa participation. Dans le cas présent, on peut rendre compte des réactions par le schéma III.



SCHEMA III

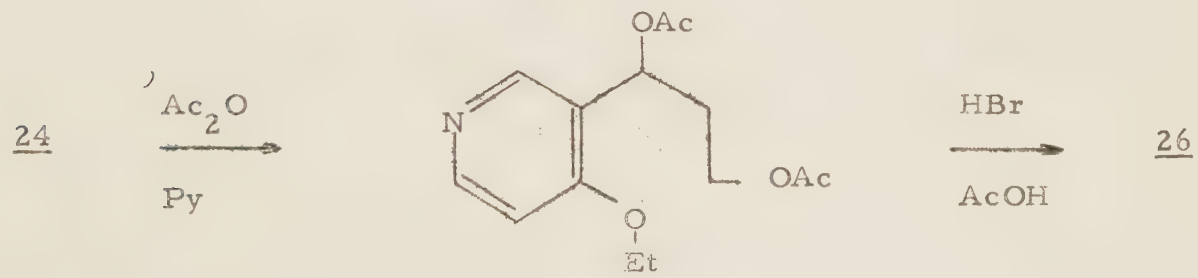
Toutefois, il n'est pas exclu que l'hétérocyclisation puisse se faire sur le diol lui-même. En effet, lorsque le glycol 24 est traité par une solution acétique de bromure d'hydrogène à 150° C, on obtient, non plus la pyranno-pyridine 4, mais l'hydroxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine 26 avec un rendement de 23 %. Dans le cas présent, on est donc amené à considérer comme peu probable l'hypothèse d'une déshydratation préalable du diol 24 en alcool allylique et à admettre plutôt le mécanisme suivant (schéma IV) :



SCHEMA IV

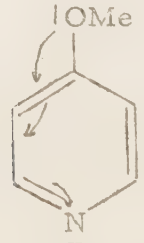
On constate que la fonction alcool secondaire n'est pas affectée. Cette différence de comportement en fonction du solvant peut s'interpréter par le fait qu'en milieu acide acétique, on ne dispose pas d'une base suffisamment forte pour effectuer une déshydratation de type E_2 ou bien le milieu n'est pas assez polaire pour permettre une réaction de type E_1.

Le fait d'obtenir, en milieu acétique, l'alcool 26 et non la pyrannopyridine 4 apparait moins surprenant lorsque l'on connait la résistance à la déshydratation des (pyridyl-3')-1 alcanols-1[22]. Bien que ces alcools rappellent par leur structure les alcools benzyliques, il ne semble pas que la formation du carbocation correspondant soit aisée. C'est ainsi que le traitement du diacétoxy-1,3 (éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propane 27 par le bromure d'hydrogène dans l'acide acétique, dans les mêmes conditions que le diol 24 nous a conduit au même composé 26, alors que l'on pouvait s'attendre à obtenir le bromure correspondant (schéma V) :

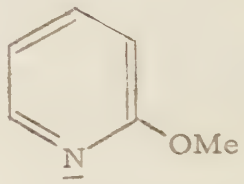


SCHEMA V

La comparaison de ces résultats avec ceux qui sont obtenus lors de la préparation de la 2H-pyranno [2,3-b] pyridine confirme que la coupure des alcoxy-4 pyridines est plus difficile que celle des alcoxy-2 pyridines[13,23]. Le comportement différent de l'(éthoxy-2' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 et de l'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 24 vis-à-vis de la réaction d'hétérocyclication est sans doute dû à la différence de basicité des alcoxy-4 et des alcoxy-2 pyridines. La mesure des pK_B [24] de la méthoxy-4 et de la méthoxy- pyridine montre que la densité électronique sur l'azote est plus grande pour la méthoxy-4 pyridine.



$pK_B = 7,38$

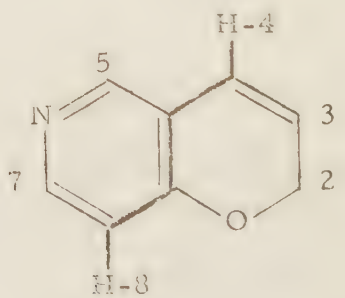


$pK_B = 10,72$

Corrélativement, la densité électronique sur l'oxygène de la fonction éther y est plus faible que dans la méthoxy-2 pyridine; cet oxygène est ainsi rendu moins apte à participer à la réaction d'hétérocyclisation. Pour observer la réaction, il faut opérer à température plus élevée, ce qui augmente les risques de coupure et de polymérisation de la pyranno-pyridine formée.

Quant à la structure de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine, elle a été confirmée par son étude spectrographique :

- Spectre RMN ($CDCl_3$) :



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
4,90	2	2 doublets	H - 2	$J_{2-3} = 3,2$ $J_{2-4} = 2,0$
5,78	1	2 triplets	H - 3	$J_{2-3} = 3,2$ $J_{3-4} = 10,0$
6,38	1	2 triplets dédoublés	H - 4	$J_{3-4} = 10,0$ $J_{4-8} = 0,4$ $J_{2-4} = 2,0$
6,63	1	2 doublets	H - 8	$J_{7-8} = 5,6$ $J_{4-8} = 0,4$
8,09	1	singulet	H - 5	
8,22	1	doublet	H - 7	$J_{7-8} = 5,6$

L'analyse du spectre confirme la structure :

- de l'hétérocycle pyrannique pour lequel les couplages mettent en évidence l'enchaînement - CH_2 - CH = CH -. En plus du couplage des protons éthyléniques (10 Hz), on observe un couplage de type allylique ($2H_2$). La valeur du déplacement chimique observé pour les protons du groupe -CH_2- (4,90 ppm) montre que celui-ci est lié à l'oxygène comme l'indique la comparaison avec le 2H-benzopyranne[25], pour lequel δ (CH_2) = 4,75 ppm;

- de l'hétérocycle pyridinique où le déblindage accusé de deux de ses protons (8,09 et 8,22 ppm) montre qu'il s'agit de protons en α de l'azote; de plus, la valeur du couplage observé (5,6 Hz) s'accorde avec un couplage entre un proton en α et en β de l'azote pyridinique[26]. Ceci montre donc qu'il s'agit d'une pyridine disubstituée en -3,4.

Nous notons la présence d'un couplage à longue distance "zig-zag" d'une valeur de 0,4 Hz entre les protons H-4 et H-8. Ce type de couplage est signalé par R.G. ELVIDGE et J.A. FORSTER[25] dans le 2H-benzopyranne où il est de 0,7 Hz[27]. La littérature[28a] indique des valeurs variant de 0,4 à 2 Hz pour ce type de couplage.

- Spectre IR :

3000 (F) ν_{C-H} pyridine; 2840 (F) ν_{CH_2} ; 1640 (m) $\nu_{C=C}$ conjugué ; 1600 (F), 1562 (F), 1482 (F) ν_{cycle} pyridine; 1255 ν_{C-O} éther arylique; 1205 (F) ν_{C-O} éther; 1035 (m) ν_{O-CH_2} ; 925 (F), 825 (F) δ_{C-H} pyridine; 695 $\delta_{=CH}$ éthylénique cis.

Nous avons montré, ainsi, qu'il était possible de stabiliser le motif α-pyrannique en l'accolant au cycle pyridinique tout comme il l'est au noyau benzénique, dans le cas du 2H-benzopyranne[4].

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - (Ethoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle :

Dans un ballon à trois tubulures de deux litres, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant garni d'un tube de garde à $CaCl_2$, on place 150 g d'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle (0,77 mole); on chauffe à 90° C au bain d'huile et on introduit 2,3 g de sodium en fil (0,1 atomegramme) et 8,8 g d'acétate d'éthyle (0,1 mole). La réaction démarre en général au bout d'une heure. On peut la déclancher par addition de 0,4 cm^3 d'éthanol absolu. Quand le sodium a pratiquement disparu, on ajoute une nouvelle portion de 2,3 g de sodium en fil et de 8,8 g d'acétate d'éthyle. On effectue de telles additions toutes les 30 minutes de façon à ajouter au total 53 g de sodium (2,31 atomegrammes) et 203 g d'acétate d'éthyle (2,31 moles), tout en maintenant le bain d'huile à 90° C. Vers la fin de cette addition, le mélange réactionnel devient pâteux; pour faciliter l'agitation, on ajoute 200 cm^3 de toluène. On chauffe encore durant 6 heures à 90°C, avec agitation. Après retour à la température ambiante, on verse avec précaution le mélange réactionnel dans 300 cm^3 d'eau froide, et sépare la phase aqueuse de la phase toluénique; de cette dernière, on extrait à l'eau jusqu'à test négatif au chlorure ferrique. Les phases aqueuses, qui contiennent alors l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate et l'acétylacétate d'éthyle (sous forme d'énolates sodiques) n'ayant pas réagi, sont réunies et le pH de la solution est ajusté à 7 - 8 par addition d'une solution d'acide sulfurique 8N (environ 290 cm^3). On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium, évapore l'éther et chasse l'acétylacétate d'éthyle sous le vide de la pompe à palettes, en chauffant avec un bain d'huile dont la température ne dépasse pas 90° C. On reprend le résidu par 250 cm^3 d'éther, la solution éthérée est filtrée sur une colonne d'alumine neutre (100 g), puis la colonne est rincée par 250 cm^3 d'éther. Les solutions éthérées réunies sont évaporées, et le résidu est recristallisé dans l'éther sec, conduisant à 119,5 g (rendement 66,5 %) d'

(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle.

F = 58° C.

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

2927 (F) ν_{C-H} pyridine; 1740 (F) $\nu_{C=O}$ ester; 1680 (F) $\nu_{C=O}$ cétone conjuguée; 1620 (m) $\nu_{C=C}$ de la forme énolique; 1580 (F), 1565 (m) ν_{cycle} pyridine; 1265 (F), 1185 (F), 1030 (F) $_{C-O}$.

Spectre RMN (voir partie théorique).

2 - (Ethoxy-4' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 :

Dans un ballon à trois tubulures de 500 cm^3, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant possédant un tube de garde à $CaCl_2$, on place 5,7 g d'aluminohydrure de lithium (0,15 mole), puis on ajoute 200 cm^3 de THF anhydre et on refroidit par un bain de glace. On ajoute 23,7 g d'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle (0,1 mole) dans 50 cm^3 de THF, en une demi-heure. On agite une nuit à température ambiante. On hydrolyse, en refroidissant par un bain de glace, par addition très lente de 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. On filtre le précipité d'alumine qui est rincé au THF. Les filtrats réunis sont séchés sur sulfate de sodium et le solvant évaporé. Il en résulte une huile qui cristallise à la longue. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 12,15 g (rendement 62 %) d'

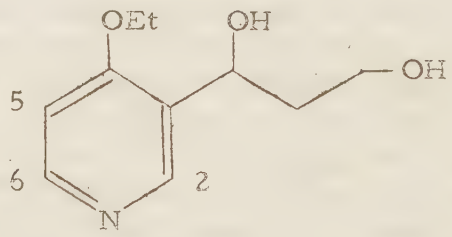
(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3

F = 89° C.

Spectre IR (à 3 % dans $CHCl_3$)

3300 (F) ν_{O-H} associé; 2950 (m) ν_{CH_3} ; 2850 (m) ν_{CH_2} ; 1595 (F), 1445 (F) ν_{cycle} pyridine; 1270 (F) ν_{C-O} arylique; 1040 (F) ν_{C-O} et δ_{O-H}

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,37	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
2,02	2	multiplet	CH_2 de $CHOH-CH_2-C$	
3,80	2	triplet	CH_2 de CH_2-OH	$J_{CH_2-CH_2OH}$=6,
4,08	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
4,50 à 5,70	2	singulet	- OH	
5,28	1	triplet	CH de -CHOH-	$J_{CHOH-CH_2}$=6,4
6,73	1	doublet	H - 5	J_{5-6} = 6
8,28	1	doublet	H - 6	J_{5-6} = 6
8,51	1	singulet	H - 2	

3 - 2H-pyranno [3,2-c] pyridine :

10 g d'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 (0,075 mole) en solution dans 75 cm^3 de HBr à 48 % (d=1,49) sont chauffés deux heures à 160° C en tube scellé. On évapore à sec, reprend par 200 cm^3 d'eau et neutralise par une solution saturée de carbonate de sodium. Il se forme de nombreuses résines qui sont éliminées par filtration sur coton de verre; on extrait la solution aqueuse à l'éther, sèche sur sulfate de sodium, évapore et distille sous vide. On obtient 1,7 g (rendement 26 %) de

2H-pyranno [3,2-c] pyridine

$E_{0,1}$ = 69° C $\qquad\qquad$ n_D^{21} = 1,5930

On peut purifier la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine par CPV sur "UCON POLAR" à 180° C, suivie de distillation.

Spectre IR (voir partie théorique).

Spectre RMN (voir partie théorique).

Spectre UV (EtOH)

λ_{max} = 278 nm; $\qquad\qquad$ ε = 3.900

4 - Hydroxy-4 2H-dihydropyranno [3,2-c] pyridine :

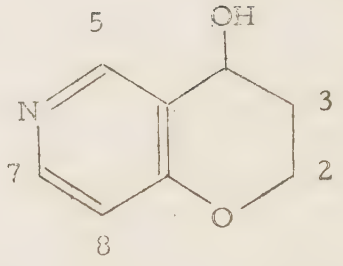
4 g d'(éthoxy-4' pyridyl-3') -1 propanediol-1,3 (0,02 mole) sont chauffés 4 heures à 150° C en tube scellé dans 70 cm^3 d'une solution acétique de HBr (13 g). Après évaporation, on reprend par 100 cm^3 d'eau et neutralise par une solution saturée de carbonate de sodium. Les résines sont éliminées par filtration sur coton de verre. La solution aqueuse est lavée à l'éther, puis extraite au chloroforme; ce lavage préalable à l'éther permet d'obtenir un composé pratiquement pur par traitement des extraits chloroformiques. Ceux-ci, après séchage sur sulfate de sodium, sont évaporés; on obtient 0,7 g d'une huile visqueuse (rendement 23 %) que l'on peut purifier par chromatographie sur alumine basique (éluant : $CHCl_3$, MeOH; 95-5). On obtient ainsi l'

hydroxy-4 2H-dihydropyranno [3,2-c] pyridine

Spectre IR

3250 (F) ν_{O-H} associé; 2925 (F) ν_{CH_2}; 1640 (F), 1580 (F), 1510 (F), 1490 (F) ν_{cycle} pyridine; 1025 (F) ν_{C-O} et δ_{O-H}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
2,08	2	multiplet	H - 3	
4,34	2	multiplet	H - 2	
4,85	1	triplet	H - 4	$J_{3-4} = 4,4$
6,12	1	singulet	O - H	
6,71	1	doublet	H - 8	$J_{7-8} = 6$
8,13	1	doublet	H - 7	$J_{7-8} = 6$
8,34	1	singulet	H - 5	

5 - Diacétoxy-1,3 (éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propane :

3,35 g d'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 en solution dans 12 cm^3 de pyridine et 10 cm^3 d'anhydride acétique sont abandonnés une nuit à température ambiante. On évapore le solvant sous vide et distille; on obtient 3,3 g (rendement 87 %) de

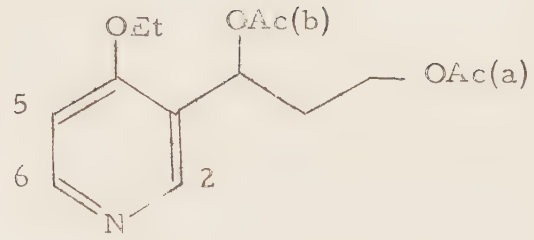
diacétoxy-1,3 (éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propane

$E_{0,05} = 137°$ C $\qquad n_D^{25} = 1,4920$

Spectre IR

2925 (m) ν_{C-H} pyridine; 1735 (F) $\nu_{C=O}$; 1580 (F), 1485 (m), 1465 (ep) ν_{cycle} pyridine; 1365 (F) δ_{CH_3}; 1225 (F), 1035 (F) δ_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,43	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
2,00	3	singulet	CH_3 de OAc (a)	
2,11	3	singulet	CH_3 de OAc (b)	
2,24	2	quadruplet	CH_2 de CH_2OAc-CH_2-C	$J_{CH_2-CH_2OAc}$=6,4 $J_{CHOAc-CH_2}$=6,4
4,13	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
4,14	2	triplet	CH_2 de CH_2OAc	$J_{CH_2-CH_2OAc}$=6,4
6,22	1	triplet	CH de CHOAc	$J_{CHOAc-CH_2}$=6,4
6,77	1	doublet	H - 5	J_{5-6} = 6
8,42	1	doublet	H - 6	J_{5-6} = 6
8,46	1	singulet	H - 2	

6 - Traitement par HBr du diacétoxy-1,3 (éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propane :

On chauffe 0,7 g de diacétoxy-1,3 (éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propane (0,0025 mole) en tube scellé durant 4 heures à 150° C, dans une solution acétique de HBr (1 g). On évapore, reprend par 50 cm^3 d'eau, neutralise. Les résines formées sont éliminées par filtration sur coton de verre; après lavage à l'éther de la solution aqueuse, on extrait au chloroforme. La solution chloroformique est séchée sur sulfate de sodium, on évapore et obtient 0,10 g d'une huile visqueuse (rendement 25 %) qui s'avère être l'

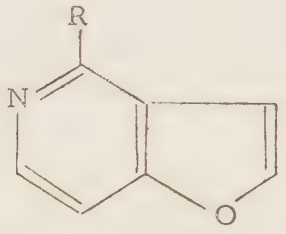
hydroxy-4 2H-dihydropyranno [3,2-c] pyridine que nous avons décrite dans cette partie expérimentale.

TROISIEME PARTIE

SYNTHESE DE LA FURO [3,2-c] PYRIDINE

PARTIE THEORIQUE

Des furo [3,2-c] pyridines diversement substituées sont citées dans la littérature. Parmi les composés les plus proches de l'état fondamental, on peut citer les furopyridine 27[29].

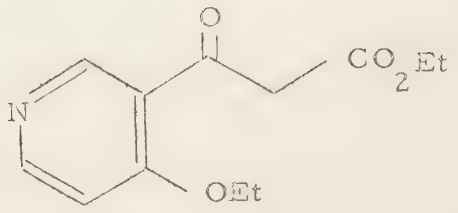


27

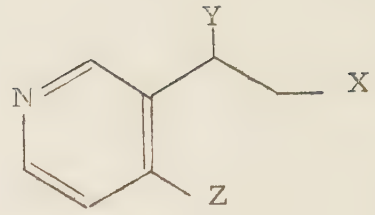
R = Ph
R = Ph - OCH_3
R = Ph - Cl
R = - CH_2 - CH_2 - CH_3 ...

Lors de la rédaction de ce travail, nous avons eu connaissance de deux publications; l'une de F. ELOY et A. DE RYCKERE[30] et l'autre de J.D. BOURZAT et E. BISAGNI[31] qui préparent la furo [3,2-c] pyridine en créant le cycle pyridinique à partir de furannes substitués; les divers essais que nous avons faits et la synthèse que nous proposons sont, au contraire, orientés vers la création du cycle furannique à partir d'une pyridine disubstituée en -3,4.

Comme nous l'avons indiqué à propos de la synthèse de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine, la cyclisation d'éthers d'hydroxy-4 pyridine ω-fonctionnels ne peut être envisagée ici, puisque la réaction de Friedel et Crafts échoue en série pyridinique. Il est donc nécessaire de partir d'un composé trifonctionnel 28 dans lequel Z et X participent à la réaction d'hétérocyclisation et où Y permet d'introduire ultérieurement la double liaison. L'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle 23 que nous avons préparé lors de la synthèse de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine nous semblait tout indiqué pour accéder au composé 28. La fonction Y est constituée par le carbonyle, Z étant la fonction éther, tandis que X peut être introduit aisément au niveau du méthylène de l'ester β-cétonique.



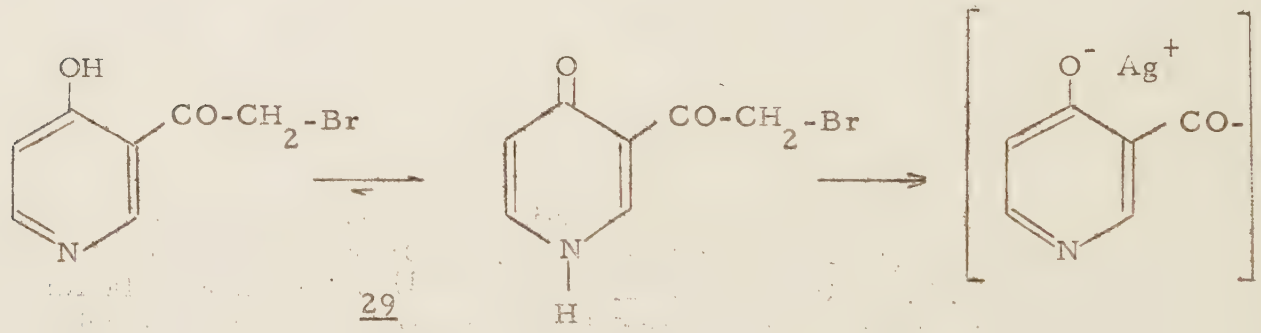
23



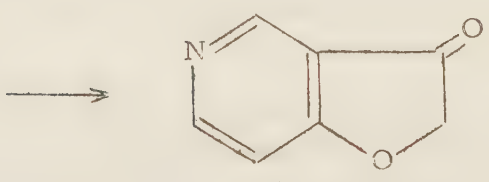
28

I - Essais de synthèse de la furo [3,2-c] pyridine

Primitivement, nous avions pensé effectuer la cyclisation en aza-5 coumaranone-3 30 du sel d'argent[32] de la bromoacétyl-3 pyridone-4 29, par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire, comme lors de la synthèse de la furo [2,3-b] pyridine[32].



29



30

Pour préparer le composé 29 à partir de l'ester β-cétonique 23, nous devons effectuer, dans un ordre à établir, les transformations suivantes :

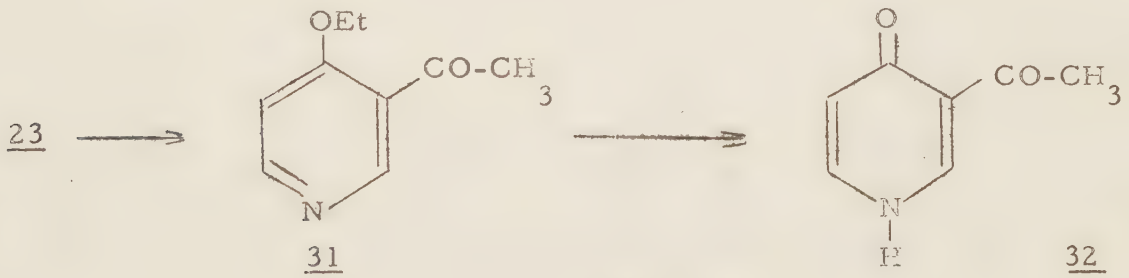
- substitution par le brome,
- hydrolyse de l'ester et décarboxylation de l'acide β-cétonique obtenu,
- clivage de la fonction éther-oxyde.

Synthèse

Premier essai de synthèse de la bromoacétyl-3 pyridone-4 29

Pour réaliser la coupure de la fonction éther-oxyde, nous avions pensé au chlorure de pyridinium qui est un excellent agent de clivage[21]. Mais il n'est pas possible de l'utiliser si l'on a affaire à des composés halogénés. En effet, la pyridine libérée au cours de la réaction de coupure peut effectuer la substitution de l'halogène présent dans la molécule comme l'ont montré R. ROYER et coll.[34]. Par suite, une voie à essayer était de :

- préparer l'acétyl-3 éthoxy-4 pyridine 31 par hydrolyse de l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle,
- cliver la fonction éther de cette dernière par le chlorure de pyridinium,
- bromer l'acétyl-3 pyridone-4 32 obtenue (schéma VI).



SCHEMA VI

Le premier stade de cette série de réactions ne présente aucune difficulté et conduit à 31 par simple chauffage à 80° C de l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle 23 avec l'acide bromhydrique aqueux à 48 %. La fonction éther se clive de manière relativement aisée au moyen du chlorure de pyridinium[35] à 130° C, ce qui donne, avec 54 % de rendement, l'acétyl-3 pyridone-4 32. Mais la bromation de 32 par le brome en milieu acide a échoué. Nous avons essayé également de préparer l'acétate d'énol de l'acétyl-3 pyridone-4 32 par réaction d'échange avec l'acé-

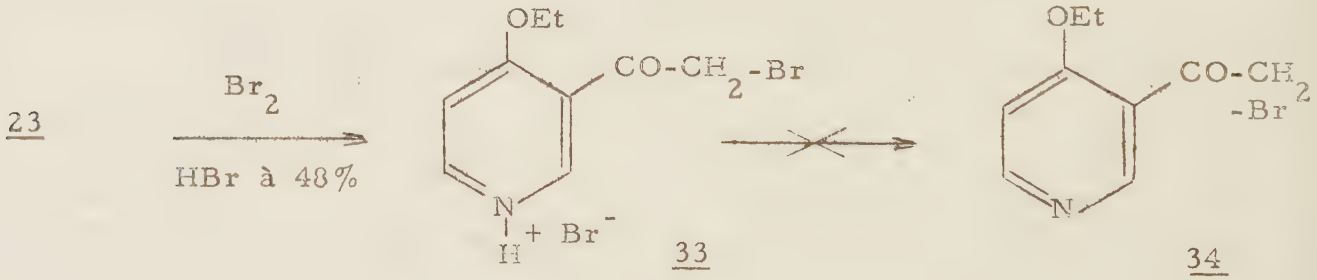
tate d'isopropényle[36], mais sans résultat. Une réaction de bromation par le N-bromo succinimide n'était pas à envisager, ce réactif bromant en -3 et -5 les pyridones[37]. Nous avons été amené à considérer une autre séquence de transformations.

Deuxième essai de synthèse

de la bromoacétyl-3 pyridone-4 29

Nous avons pensé pouvoir introduire l'halogène par action du brome sur un composé plus énolisable que la cétone 32. W. WUNDERLICH[38] transforme le nicotinoylacétate d'éthyle en bromoacétyl-3 pyridine par action du brome en présence d'acide bromhydrique à 48 %. De manière comparable H. SLIWA[33] transforme l'(éthoxy-2 nicotinoyl) acétate d'éthyle en bromoacétyl-3 pyridone-2 : le clivage de la fonction éther en -2 s'observe dès 90° C.

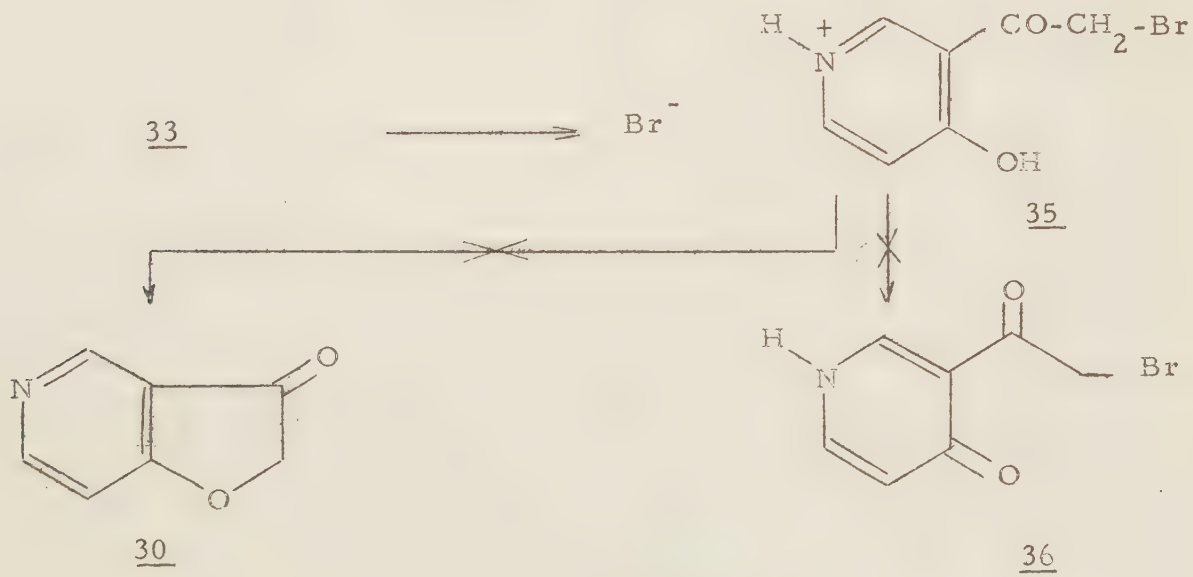
Toutefois, dans le cas de l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle, l'action du brome en milieu bromhydrique ne nous a pas conduit à la bromoacétyl-3 pyridone-4 29 attendue, même par chauffage prolongé à reflux de l'azéotrope bromhydrique. On obtient alors le bromure de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridinium 33. Cela montre une résistance au clivage plus grande que celle des éthers d'hydroxy-2 pyridine, comme nous l'avons souligné lors de la synthèse de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine.



Nous avons tenté de libérer la base 34 du bromhydrate 33 au moyen d'une solution aqueuse de carbonate de sodium, ou par l'hydroxyde d'argent en suspension dans le méthanol. Nous avons observé alors une résinification importante et nous n'avons pu isoler la bromoacétyl-3 éthoxy -4 pyridine 34. Il est vraisemblable que la nucléophilie de l'azote pyridinique rend plus sensible la chaîne bromacétyle aux réactions de substitution.

Ce comportement n'est pas surprenant, car la pyridine dont le pK_B est de 8,64 effectue la substitution nucléophile des dérivés halogénés α-cétoniques[34]. Si l'on veut comparer la basicité de la pyridine à celle de la bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine 34, il convient de tenir compte des effets des substituants de cette dernière. Le groupe attracteur bromoacétyle en -3 a pour effet de diminuer la basicité; par contre, le groupe donneur éthoxyle en -4 l'accroit (le pK_B de l'éthoxy-4 pyridine est de 7,38). En l'absence de données concernant la basicité des bromoacétyl-3 pyridines, nous pouvons admettre que la bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine 34 et la pyridine ont des basicités du même ordre. On conçoit donc qu'elle se polymérise aisément. Aussi avons-nous isolé la bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine 34 sous forme de son bromhydrate 33 et évité un milieu trop nucléophile au cours de sa préparation. C'est ainsi que par traitement de l'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle par le brome et l'acide bromhydrique à 48 % en solution dans l'acide acétique, nous avons obtenu le bromhydrate 33 avec un rendement de 90 % en produit recristallisé.

Des observations précédentes, il résulte que le clivage de la fonction éther du composé 33 devait être envisagé à une température supérieure à 126° C (ébullition de l'azéotrope bromhydrique) et dans un solvant peu nucléophile. C'est la raison pour laquelle nous avons effectué le clivage dans une solution acétique de bromure d'hydrogène à 150° C (schéma VII). On isole alors le bromure de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridinium 35. Le traitement de 35 par la soude ou le carbonate de sodium ne permet pas d'isoler la bromoacétyl-3 pyridone 36, et le traitement par l'hydroxyde d'argent, en suspension dans le méthanol à chaud, ne donne pas la cyclisation souhaitée en aza-5 coumaranone-3 30. Dans les deux cas, on observe une résinification.



SCHEMA VII

La comparaison des pK_B[24] de la pyridone-2 et de la pyridone-4 (respectivement 13,25 et 10,73) montre que les pyridones-4 sont considérablement plus basiques : c'est vraisemblablement la raison des polymérisations observées lors des essais d'isolement de la pyridone 36, alors que la bromoacétyl-3 pyridone-2 a été isolée[33] sous forme de base libre.

En définitive, les différents essais que nous venons d'exposer se sont soldés par des échecs. Nous avons été amenés à envisager une autre méthode de cyclisation qui s'est avérée fructueuse; celle-ci fera l'objet du second paragraphe.

Structure

La structure des produits obtenus au cours de ces essais de synthèse a été déterminée par spectrographie IR et de RMN.

Les fréquences observées en IR pour l'acétyl-3 pyridone -4 32 : ν_{N-H} à 3.200 cm^{-1} et $\nu_{C=O}$ à 1.580 cm^{-1}[39] sont caractéristiques de la structure pyridone-4.

Cette structure est confirmée par l'étude RMN; en effet, J.A. JACKMAN et L.M. ELDVIDGE[38] signalent que le passage d'une structure pyridine à une structure pyridone se caractérise par une perte d'aromaticité d'environ 30 %, ce qui doit se traduire par un blindage des protons pyridiniques. Ainsi la comparaison des spectres de l'acétyl-3 éthoxy-4 pyridine 31 et de l'acétyl-3 pyridone-4 32, en solution dans le DMSO-d_6 montre que les protons H-2, H-5 et H-6 sont déplacés vers les champs forts lorsque l'on passe du composé 31 au dérivé 32 (tableau V), ce qui confirme la structure pyridone de ce dernier.

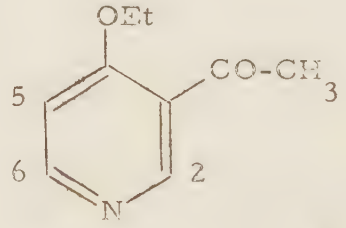
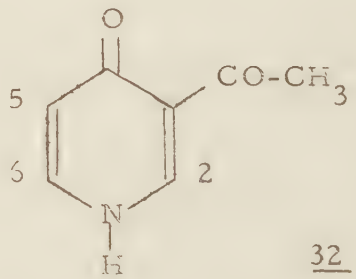
Protons	 31		 32	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H - 5	7,83	$J_{5-6} = 7$	6,26	$J_{5-6} = 7$
H - 6	8,42	$J_{5-6} = 7$	7,62	$J_{5-6} = 7$
				$J_{2-6} = 1,5$
H - 2	8,47		8,10	$J_{2-6} = 1,5$

Tableau V

Notons l'apparition d'un couplage de 1,5 Hz pour les protons H-2 et H-6 dans la forme pyridone . Il pourrait s'agir soit d'un couplage J_{2-6}, soit de deux couplages égaux J_{1-2} et J_{1-6}. L'addition de D_2O à la solution du composé 32 dans le DMSO-d_6 ne modifie pas les signaux des protons H-2 et H-6; par contre, le signal N-H à 10,53 ppm est remplacé par un signal O-H à 4,63 ppm. On doit donc attribuer la multiplicité spectrale observée à l'existence d'un couplage J_{2-6}. En effet, si cette multiplicité était due à un couplage avec le proton lié à l'azote, l'échange de ce proton par le deutérium devrait conduire à une simplification du spectre.

En ce qui concerne le bromure de bromoacétyl-3 éthoxy -4 pyridinium 33 et le bromure de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridinium 35, la comparaison de leur spectre de RMN (D_2O) montre que les protons pyridiniques présentent des déplacements chimiques voisins (tableau VI). On peut donc en conclure que le dérivé 35 existe sous la forme d'une hydroxypyridine, c'est-à-dire d'une pyridone protonée à l'oxygène et non sous la forme d'une pyridone protonée à l'azote; ce qui est en accord avec les résultats de R.A. KATRITZKY et A.R. JONES[40]. Ces deux composés présentent également un couplage de 1,5 Hz pour les protons H-2 et H-6. Il s'agit là encore d'un couplage J_{2-6} puisqu'on l'observe en solution dans D_2O, l'atome d'azote se trouvant alors deutérié par échange.

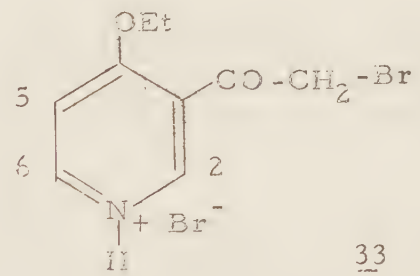
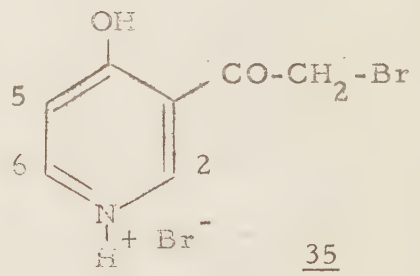
Protons	 33		 35	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
H - 5	7,83	$J_{5-6} = 7$	7,42	$J_{5-6} = 7$
H - 6	8,84	$J_{5-6} = 7$ $J_{2-6} = 1,5$	8,57	$J_{5-6} = 7$ $J_{2-6} = 1,5$
H - 2	9,04	$J_{2-6} = 1,5$	9,15	$J_{2-6} = 1,5$

Tableau VI

II - Synthèse de la furo [3,2-c] pyridine

Dans le chapitre précédent, nous avons exposé les difficultés que nous avons rencontrées lors des essais de clivage de la fonction éther du bromure de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridinium 33. De plus, nous n'avons pu cycliser l'hydroxy-pyridine obtenue; cet échec est vraisemblablement dû à la sensibilité des bromoacétyl-3 pyridines à un milieu basique. Aussi nous avons pensé réaliser directement la réaction de cyclisation du bromure de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridinium, en faisant appel à la participation de la fonction éther lors d'une réaction de solvolyse. En effet, en série benzénique, une participation semblable peut conduire à des benzodihydrofurannes[41].

Synthèse

Bromhydrate d'aza-5 coumaranone-3 37

Dans notre cas, il convient d'utiliser un milieu peu nucléophile : nous avons opéré dans une solution acétique de bromure d'hydrogène. Les résultats obtenus dépendent de la température, de la durée de la réaction et de la concentration en bromure d'hydrogène. A 150° C, on obtient uniquement le bromure de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridinium 35 (cf. premier paragraphe), tandis qu'à 100° C, on récupère le produit de départ inaltéré. Par contre, entre 115 et 125° C, on observe la formation du produit de cyclisation attendu : le bromhydrate de l'aza-5 coumaranone-3 37. Par évaporation du solvant, on obtient alors un mélange de trois composés :

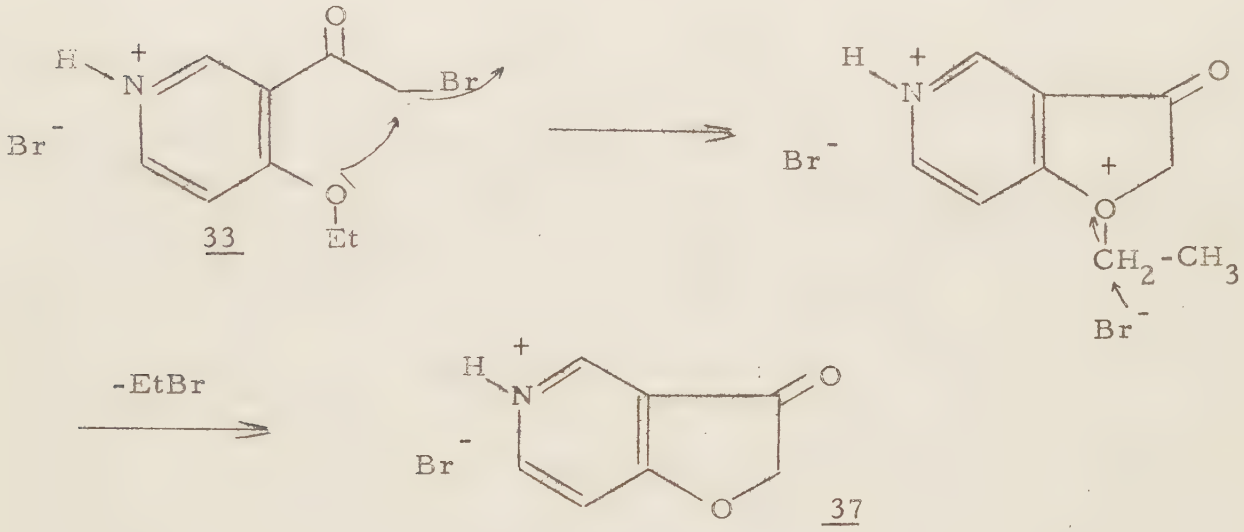
- le bromure de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridinium 33,
- le bromure de bromoacétyl hydroxy-4 pyridinium 35,
- le bromhydrate de l'aza-5 coumaranone-3 37.

Si l'on augmente la durée de la réaction, la proportion de produit de coupure 35 s'accroit, tandis qu'avec un temps de chauffage plus court, on récupère une quantité plus importante de produit de départ 33. La durée optimale de la réaction est de l'ordre de 4 à 5 heures.

En ce qui concerne l'effet de la concentration en bromure d'hydrogène, nous avons établi que les meilleurs rendements en produit de cyclisation 37 s'obtiennent en utilisant une mole de bromure d'hydrogène pour une mole de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine. Une concentration supérieure conduit à une proportion plus grande en produit de coupure 35, tandis qu'une concentration plus faible se traduit par l'apparition de polymères.

Dans les conditions optimales suivantes : 115° C, 5 heures, un équivalent de bromure d'hydrogène, nous isolons par cristallisation, avec un rendement de 90 %, un solide s'avérant être un mélange de 85 % de bromhydrate d'aza-5 coumaranone-3 37 et de 15 % de bromure de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridinium 35. Notons que pour la suite des réactions envisagées, il n'est pas nécessaire de séparer ces deux constituants; la séparation est d'ailleurs difficile à ce stade.

L'influence des divers facteurs que nous venons d'étudier permet de rendre compte du mécanisme de cette réaction. La formation du bromhydrate de l'aza-5 coumaranone-3 37 résulte de la participation du groupe éthoxyle lors de la solvolyse du groupe bromoacétyle, selon le schéma VIII.

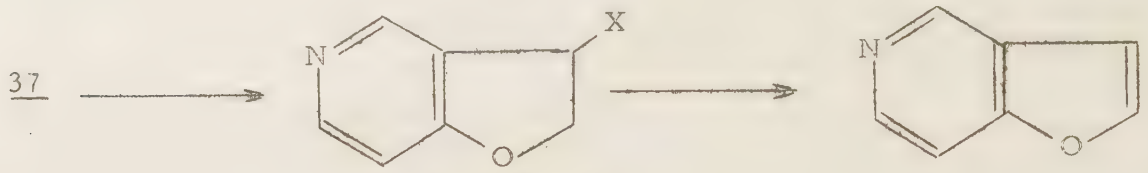


SCHEMA VIII

La formation en faible quantité du bromure de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridinium 35 pourrait s'interpréter par la coupure directe de la fonction éther du produit de départ 33. Mais il est plus vraisemblable de l'attribuer au clivage du produit cyclisé 37 puisque la prolongation de la durée de la réaction se traduit par l'obtention de ce dérivé en quantité plus importante.

Là encore, nous n'avons pu isoler l'aza-5 coumaranone -3 30 de son bromhydrate 37, bien qu'en série [2,3-b] l'aza-7 coumaranone -3 ait pu l'être. Ces deux cétones sont particulièrement sensibles aux bases. Or, leur molécule renferme une fonction basique, l'azote pyridinique. La basicité de ce dernier s'accroit considérablement lorsque l'on passe à un éther d'hydroxy-4 pyridine [les méthoxy-2 et méthoxy-4 pyridines ont respectivement pour pK_B 10,72 et 7,38[24]]. On conçoit donc que l'aza-5 coumaranone-3 30, beaucoup plus basique que l'aza-7 coumaranone-3, puisse se crotoniser spontanément.

Pour obtenir l'hétérocycle fondamental, une suite de transformations classiques peut être réalisée à partir de 37, l'isolement de l'aza-5 coumaranone n'étant pas nécessaire (schéma IX).



38a X = OH
b X = OAc

7

SCHEMA IX

Aza-5 coumaranol-3 38 a

Pour effectuer la réduction du bromhydrate de l'aza-5 coumaranone-3 37 en aza-5 coumaranol-3 38a correspondant, nous n'avons pas utilisé l'aluminohydrure de lithium : le bromhydrate 37 n'est pas soluble dans les solvants usuels employés lors des réductions par $LiAlH_4$ (éther, THF...). Le bromhydrate de l'aza-5 coumaranone est, par contre, soluble dans l'alcool à 90 % : nous avons utilisé le borohydrure de sodium dans ce solvant. Bien que le milieu soit basique, nous n'avons pas observé de crotonisation ; ceci pourrait montrer que la vitesse de la réduction est ici nettement supérieure à celle de la polymérisation de la base pyridinique libérée par $NaBH_4$. On obtient ainsi l'aza-5 coumaranol-3 38a avec un rendement de 60 %, à partir du mélange précédemment décrit, contenant environ 85 % du bromhydrate 37 et 15 % du bromhydrate 35. En effet, il n'est pas nécessaire de séparer ces deux constituants puisque les sous-produits résultant de la réduction du bromhydrate de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridine 35 forment dans le milieu réactionnel basique des sels de sodium qui ne sont pas extraits par les solvants organiques : la séparation de l'azacoumaranol est alors particulièrement simple.

Acétoxy-3 aza-5 coumaranne 38 b

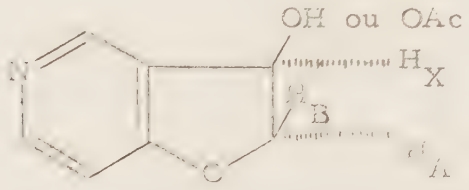
Par acétylation pyridinique, l'aza-5 coumaranol-3 est transformé en acétoxy-3 aza-5 coumaranne avec un rendement de 89 %.

Furo [3,2-c] pyridine 7

La pyrolyse de l'acétate 38b, réalisée à 215° C par lente distillation sous une pression de l'ordre de 180 mm de mercure conduit à la furo [3,2-c] pyridine, avec un rendement de 60 %, compte tenu de l'acétate récupéré.

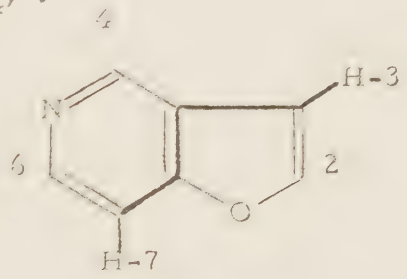
Structure

Les structures de l'aza-5 coumaranol-3 38a et de l'acétoxy-3 aza-5 coumarane 38b ont été confirmées par leur étude en RMN.



Les signaux dus aux protons du cycle dihydro-furannique forment un système ABX; en effet, les protons A et B du groupe $-CH_2-$ ne sont pas magnétiquement équivalents à cause de la rigidité du cycle et de l'asymétrie du carbone -3. L'attribution des déplacements chimiques et des couplages est donnée dans la partie expérimentale. De même la structure de la furo [3,2-c] pyridine a été déterminée par son étude spectrographique en RMN, IR et UV :

- Spectre RMN (CCl_4) :



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
6,80	1	quadruplet	H - 3	$J_{2-3} = 2,4$ $J_{3-7} = 1,0$
7,38	1	2 triplets	H - 7	$J_{6-7} = 5,8$ $J_{3-7} = 1,0$
7,63	1	doublet	H - 2	$J_{2-3} = 2,4$
8,46	1	doublet	H - 6	$J_{6-7} = 5,8$
8,89	1	singulet	H - 4	

L'analyse du spectre confirme la structure :

- de l'hétérocycle furannique, par comparaison avec le benzofuranne où les protons H-2 et H-3 ont sensiblement les mêmes déplacements chimiques[42], ils sont toutefois plus déblindés dans la furopyridine car l'effet de l'azote s'ajoute à celui de l'oxygène. Le couplage J_{3-7}, de type "zig-zag", et J_{2-3}, sont du même ordre de grandeur que dans le benzofuranne[42].

- de l'hétérocycle pyridinique, où le déblindage accusé de deux de ses protons (8,46 et 8,89 ppm) montre qu'il s'agit de protons en α de l'azote; de plus, la valeur du couplage observé (5,8 Hz) pour le proton à 8,46 ppm s'accorde avec un couplage avec un proton vicinal, donc en β de l'azote pyridinique. Cela montre donc qu'il s'agit d'une pyridine-3,4 disubstituée.

Si l'on compare ce spectre à celui de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine, on constate que les protons pyridiniques sont beaucoup plus déblindés que ceux de la pyrannopyridine. Lorsque l'on passe de cette dernière à la furopyridine, on observe pour les protons pyridiniques, un glissement vers les champs faibles des déplacements chimiques dont les valeurs, en solution dans CCl_4 sont portées dans le tableau suivant (tableau VII).

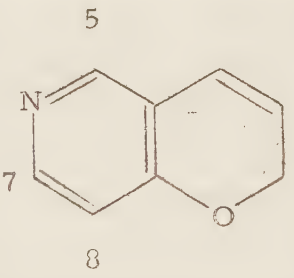
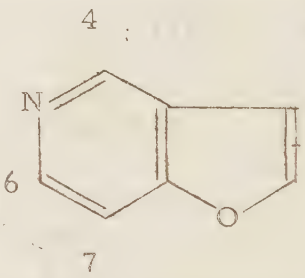
Position des protons par rapport à N			Glissement vers les champs faibles $\Delta = \delta_{H_B} - \delta_{H_A}$
α'	H - 5 = 8,02	H - 4 = 8,89	0,87
α	H - 7 = 8,15	H - 6 = 8,46	0,31
β	H - 8 = 6,55	H - 7 = 7,38	0,33

Tableau VII

Ce glissement vers les champs faibles traduit bien l'aromaticité de l'ensemble de la molécule dans la furopyridine. L'effet d'anisotropie diamagnétique éprouvé par un proton déterminé est alors dû à la contribution du courant de cycle pyridinique et du courant de cycle furannique. Par contre, la pyrannopyridine n'est siège d'un courant de cycle que dans le seul cycle pyridinique. Ces deux molécules sont des pyridines por-

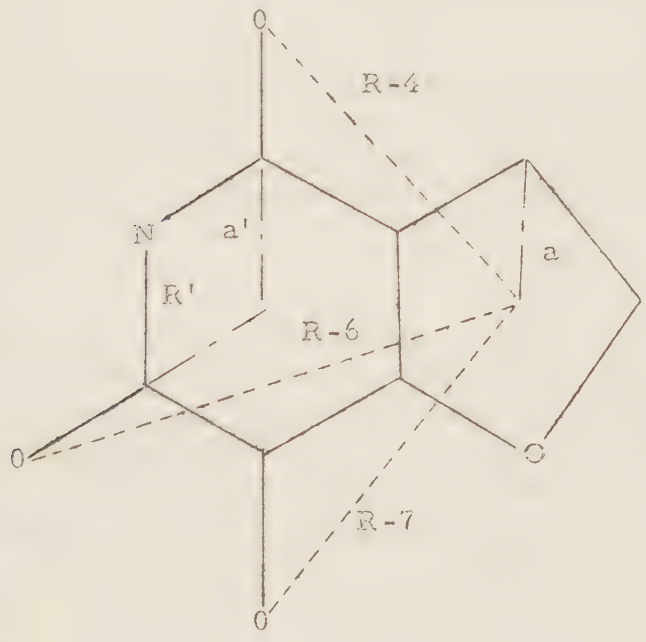
tant en -3 et -4 des substituants de même nature (enchaînement vinylique en -3, fonction éther en -4), dont les effets sur le déplacement chimique des protons pyridiniques peuvent, en première approximation, être considérés comme très peu différents. Dès lors, la différence observée dans les déplacements chimiques des protons de l'hétérocycle azoté de ces deux molécules est due uniquement aux courants de cycle précédemment évoqués. Il nous a paru intéressant de vérifier si l'on pouvait retrouver les valeurs de ces glissements par le calcul. La façon la plus simple de déterminer le déblindage dû à l'anisotropie diamagnétique résultant d'un courant de cycle est d'utiliser l'approximation du dipôle de J.A. POPLE[43]. La valeur de ce déblindage pour un proton situé dans le plan d'un cycle aromatique à 6 électrons délocalisés, est alors déterminée par la formule :

$$\Delta = \frac{e^2 a^2}{2mc^2} \cdot \frac{1}{R^3} \quad \text{(C.G.S.)}$$

avec a = rayon du cycle, R = distance du proton au centre du cycle.

Dans le cas de la furopyridine, on obtient la contribution du cycle furannique au déblindage des protons pyridiniques en portant, dans la formule précédente, les valeurs suivantes (données en Angström) :

a = 1,18 ; R - 4 = R - 7 = 3,3 ; R - 6 = 4,4.



On obtient alors les valeurs indiquées dans la première colonne du tableau **suivant** (tableau VIII), valeurs nettement inférieures aux valeurs observées. Toutefois, le calcul précédent ne tient pas compte de l'effet de conjugaison.

Protons	Calcul du déblindage dû aux courants de cycle (ppm)				
	Déblindage dû au courant de cycle du furanne	Accroissement de 9 % de l'intensité du courant :		Déblindage calculé	Déblindage observé
		furannique	pyridinique		
H - 4 (α')	0,55	0,05	0,17	0,77	0,87
H - 6 (α)	0,23	0,02	0,17	0,42	0,31
H - 7 (β)	0,55	0,05	0,17	0,77	0,83

Tableau VIII

N. JONATHAN et coll.[44] ont calculé que l'annellation de deux noyaux benzéniques du naphtalène se traduit par un accroissement de 9 % de l'intensité du courant de cycle. Si nous admettons cette valeur pour l'accroissement du courant de cycle de chacun des deux hétérocycles de la furopyridine, il convient alors d'ajouter à la contribution précédemment calculée :

- 9 % de cette dernière (2ème colonne); et
- 9 % de la valeur du déblindage dû du courant de cycle du noyau pyridinique (3ème colonne).

En effet, dans la furopyridine, le courant de cycle pyridinique possède une intensité de 9 % supérieure à celle qu'il présentait dans la pyrannopyridine. Cette dernière contribution a été calculée en adoptant les valeurs suivantes (en Angström) :

$$a' = 1,36 \; ; \qquad R' - 4 = R' - 6 = R' - 7 = 2,4.$$

Les déblindages ainsi calculés s'accordent à 0,1 ppm près avec les valeurs observées, mais il faut noter qu'un calcul semblable en série [2,3-b][33] s'accordait à 0,05 ppm près. Cela montre que la théorie de J.A. POPLE conduit à des résultats satisfaisants si l'on prend soin de déterminer le déblindage dû à un courant de cycle par rapport à un composé de structure très voisine. Le couple furopyridine-pyrannopyridine constitue un bon exemple.

- Spectre IR :

3075 (m) ν_{C-H} furanne; 3000 (m) ν_{C-H} pyridine; 1600 (F) $\nu_{C=C}$ furanne et ν_{cycle} pyridine; 1575 (m), 1530 (m), 1435 (F) ν_{cycle} pyridine, 1340 (m), 1260 (F) ν_{C-O}; 1155 (m), 1115 (m), 1015 (F), 900 (m), 865 (F), 815 (F) δ_{C-H} hors du plan; 780 (F), 745 (F).

Les fréquences soulignées correspondent à des absorptions spécifiques du noyau furannique que l'on retrouve dans le benzofuranne[45] aux valeurs suivantes :

1616, 1263, 1115, 865 et 815 cm^{-1}.

- Spectre UV (EtOH, λ_{max} en nm, $\log_{10}\varepsilon$) :

On observe : 244 (3,8) et 276 (3,1), ce qui présente quelques analogies avec celui du benzofuranne[46] :

244 (4,0) et 278 (3,3) ainsi que l'ont montré F. ELOY et A. DERYCKERE[30].

Conclusion :

La synthèse de la furo [3,2-c] pyridine a permis de mettre en évidence une différence de comportement notable et non prévisible des alcoxy-4 pyridines par rapport aux alcoxy-2 pyridines utilisées lors de la synthèse de furo [2,3-b] pyridine. Les résultats obtenus montrent en particulier la résistance plus grande des éthers d'hydroxy-4 pyridines aux réactions de clivage. De plus, la basicité plus accusé des hydroxy-4 pyridines et de leurs éthers ne permet pas l'isolement des bases libres correspondantes lorsqu'elles portent en -3 un substituant sensible aux attaques nucléophiles. Enfin, nous avons pu montrer qu'une fonction éther d'hydroxy-4 pyridine peut donner lieu, lors de la solvolyse, à une participation d'un substituant bromoacétyle en -3, conduisant ainsi à des dérivés de la furo [3,2-c] pyridine.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Acétyl-3 éthoxy-4 pyridine

Dans un ballon de 250 cm^3 à trois tubulures, muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on dissout 47,4 g (0,2 mole) d'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle dans 120 cm^3 d'HBr à 48 %, on relie le réfrigérant à des flacons absorbeurs contenant de la soude. On porte le contenu du ballon à 85° C, température à laquelle on observe la décaboxylation. On vérifie que la décarboxylation est pratiquement terminée en déterminant l'augmentation de poids des flacons absorbeurs (7 g pour une quantité théorique de 8,8 g). On évapore à sec, reprend par 100 cm^3 d'eau distillée et neutralise par une solution saturée de carbonate de sodium. On extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium et chasse le solvant; on obtient 39,7 g d'un solide qui recristallisé dans l'éthanol, conduit à 26,1 g (rendement 79 %) d'

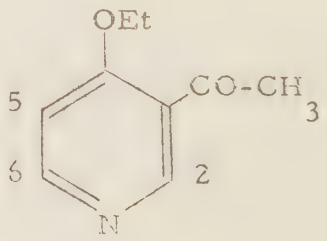
acétyl-3 éthoxy-4 pyridine

F = 48° C.

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

3000 (m) ν_{C-H} pyridine; 1690 (F) $\nu_{C=O}$; 1585 (F), 1570 (ep), 1490 (m), 1470 (m) ν_{cycle} pyridine; 1270 (F), 1215 (m), 1035 (m) ν_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,53	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
2,63	3	singulet	CH_3 de CO-CH_3	
4,24	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
6,92	1	doublet	H - 5	J_{5-6} = 6
8,54	1	doublet	H - 6	J_{5-6} = 6
8,96	1	singulet	H - 2	

2 - Acétyl-3 pyridone-4

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'un agitateur, d'un réfrigérant relié à un piège placé dans un mélange réfrigérant : carboglace-acétone, on place 26,1 g d'acétyl-3 éthoxy-4 pyridine (0,158 mole), puis on ajoute 52,2 g de chlorure de pyridinium anhydre. Le mélange est chauffé au bain d'huile à 130° C durant une demi-heure. On recueille 4,8 g de chlorure d'éthyle (10,4 prévu en théorie). Le mélange encore chaud est versé sur de la glace, un solide brun précipite. Il est filtré, séché sous vide en présence d'anhydride phosphorique et recristallisé dans l'éthanol. On obtient 11,6 g (rendement 48 %) d'un solide auquel les données analytiques et de RMN permettent d'attribuer la structure de

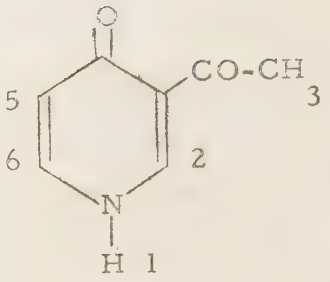
l'acétyl-3 pyridone-4.

F = 168° C (sublimation).

Spectre IR (KBr)

3200 ν_{N-H} et ν_{O-H} (bande large); 1670 (F) $\nu_{C=O}$;
1640 (F) ν_{cycle} pyridine ; 1580 (F) $\nu_{C=O}$ pyridone-4 ;
1520 (F), 1485 (m) ν_{cycle} pyridine.

Spectre RMN (DMSO - d_6)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
2,41	3	triplet	CH_3 de $CO-CH_3$	
6,50	1	doublet	H - 5	$J_{5-6} = 7$
7,81	1	2 doublets	H - 6	$J_{5-6} = 7$; $J_{2-6} = 1,5$
8,00	1	doublet	H - 2	$J_{2-6} = 1,5$
10,53	1	singulet élargi	H - 1	

3 - Bromhydrate de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine

Dans un erlenmeyer de 250 cm^3 surmonté d'une ampoule à brome, on dissout à froid 23,7 g d'(éthoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle (0,1 mole) dans 100 cm^3 d'acide acétique. On ajoute, en agitant 30 cm^3 d'acide bromhydrique à 48 %, puis goutte à goutte 5,3 cm^3 de brome (0,105 mole) dans 30 cm^3 d'acide acétique. L'addition se fait en 1 h 30, à la fin, on observe une décoloration complète. Puis on ajoute 25 cm^3 d'eau et on chauffe deux à trois heures à 85° C, température à laquelle on observe une décarboxylation; l'anhydride carbonique est absorbé dans un flacon laveur à soude ; on recueille 3,6 g de CO_2 (4,4 g prévus en théorie). On évapore sous vide jusqu'à un volume de 50 cm^3 environ. On abandonne cette solution à température ambiante jusqu'à cristallisation. On filtre les cristaux, les lave 3 fois avec 5 cm^3 d'acide acétique, puis à l'éther. On recueille ainsi 29,2 g (rendement 90 %) de

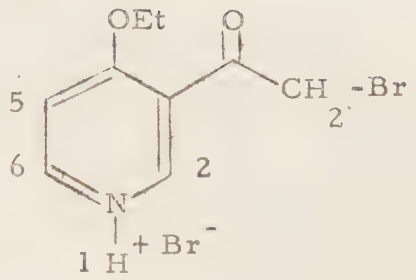
bromhydrate de la bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine

F = 167-168° C (décomposition).

Spectre IR (KBr)

3050 (F) ν_{N-H}; 1685 (F) $\nu_{C=O}$; 1630 (F), 1580 (F), 1490 (F), 1460 (m) ν_{cycle} pyridine; 1285 (F), 1218 (m), 1015 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (D_2O)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,60	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
4,69	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
4,75	1	singulet élargi	H - 1	
4,90	2	singulet	CH_2 de CO-CH_2-Br	
7,83	1	doublet	H - 5	J_{5-6} = 7
8,84	1	2 doublets	H - 6	J_{5-6} = 7 J_{2-6} = 1,5
9,04	1	doublet	H - 2	J_{2-6} = 1,5

4 - Bromhydrate de la bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridine

12 g (0,037 mole) de bromhydrate de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine sont dissous dans 40 cm^3 d'acide acétique contenant 9,2 g d'acide bromhydrique. La solution obtenue est chauffée 2 heures à 150° C, en tube scellé. Après concentration, la solution abandonne un précipité qui est filtré, lavé à l'acide acétique puis à l'éther. On obtient 2,8 g (rendement 25,4 %) de

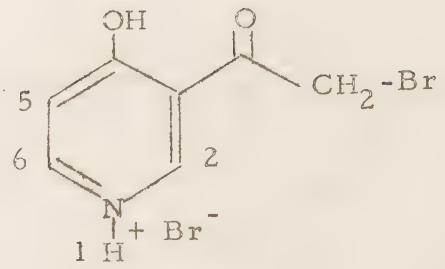
bromhydrate de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridine.

F = 185° C (décomposition).

Spectre IR (KBr)

3050 (F) ν^{+}_{N-H} ; 1660 (F) $\nu_{C=O}$; 1640 (ep), 1595 (m), 1550 (m), 1470 (F) ν_{cycle} pyridine.

Spectre RMN (D_2O)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
2,73	2	singulet	H - 1 et H de OH	
4,78	2	singulet	CH_2 de CO-CH_2-Br	
7,42	1	doublet	H - 5	$J_{5-6} = 7$
8,57	1	2 doublets	H - 6	$J_{5-6} = 7$ $J_{2-6} = 1,5$
9,15	1	doublet	H - 2	$J_{2-6} = 1,5$

5 - Bromhydrate de l'aza-5 coumaranone-3

12,2 g de bromhydrate de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine (0,0375 mole) en solution dans 80 cm^3 d'acide acétique contenant 3 g de bromure d'hydrogène, sont chauffés 5 heures à 115° C, en tube scellé. On laisse revenir à température ambiante, il y a lente cristallisation. Le solide filtré, lavé à l'acide acétique, puis à l'éther contient 85 % de bromhydrate d'aza-5 coumaranone-3 et de 15 % de bromhydrate de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridine (dosage par RMN). On obtient de cette façon 7,9 g de mélange (rendement 92,5 %). Ce mélange recristallisé dans l'acide acétique permet d'obtenir le

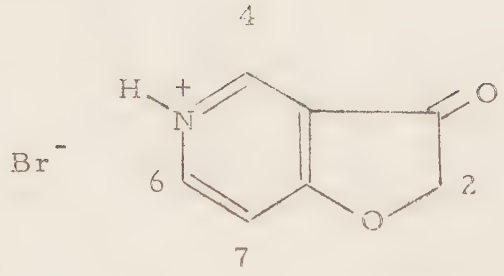
bromhydrate de l'aza-5 coumaranone-3.

F = 161 - 163° C (décomposition).

Spectre IR (KBr)

3100 (m) ν_{C-H} et ν_{CH_2} ; 2625 (F) ν^+_{N-H} ; 1670 (F) $\nu_{C=O}$; 1650 (ép), 1600 (m), 1450 (F) $\nu_{cycle\ pyridine}$; 1280 (F), 1170 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (D_2O)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
4,81	1	singulet élargi	H - 5	
4,85	2	singulet	H - 2	
7,34	1	doublet	H - 7	$J_{6-7} = 7$
8,47	1	2 doublets	H - 6	$J_{6-7} = 7$ $J_{4-6} = 1,5$
8,96	1	doublet	H - 4	$J_{4-6} = 1,5$

6 - Aza-5 coumaranol-3

A la solution de 12 g de $Na\,BH_4$ dans l'éthanol à 10 % d'eau, chauffée à 50° C, on additionne par petites portions en une demi-heure, 12 g du mélange précédemment décrit (contenant 85 % de l'aza-5 coumaranone-3 et 15 % du bromhydrate de la bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridine). Puis on chauffe 3 heures à 70 - 80° C. On ajoute vers la fin 150 cm^3 d'eau en maintenant encore à 70 - 80° C, durant 1 heure. Après avoir chassé la majeure partie de l'alcool, on extrait la solution résiduelle en continu par le chloroforme; après évaporation, on obtient 5 g (rendement 62 %) d'

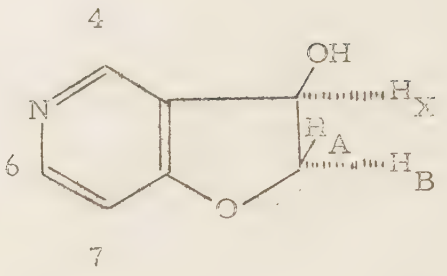
aza-5 coumaranol-3.

F = 84° C.

Spectre IR (à 3 % dans $CH\,Cl_3$)

3400 - 3100 (m) ν_{O-H} associé; 2995 (m) ν_{C-H} pyridine; 1610 (F), 1590 (F), 1480 (F) ν_{cycle} pyridine; 1170 (m) ν_{C-O} ; 1080 (m) δ_{OH}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
4,61 * 4,51	2	8 raies (partie AB d'un spectre ABX)	H_A, H_B	J_{AB} = 10,6 J_{AX} = 7,2 J_{BX} = 2,8 *
5,45	1	4 raies élargies (partie X)	H_X	
6,23	1	singulet	O - H	
6,78	1	doublet	H - 7	J_{6-7} = 7
8,18	1	doublet	H - 6	J_{6-7} = 7
8,31	1	singulet	H - 4	

* valeurs calculées.

7 - Acétoxy-3 aza-5 coumaranne

4,5 g d'aza-5 coumaranol-3 en solution dans 15 cm^3 de pyridine et 12 cm^3 d'anhydride acétique, sont abandonnés une nuit à température ambiante. On évapore le solvant sous vide et distille; on obtient 5,25 g (rendement 89 %) d'

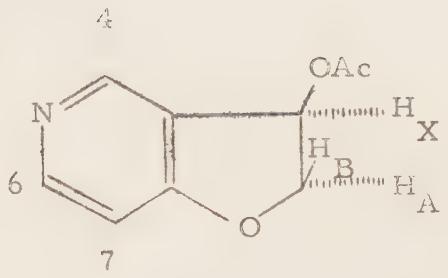
acétoxy-3 aza-5 coumaranne.

Eb_{16} = 153° C $\qquad$ n_D^{21} = 1,5150

Spectre IR

2975 (m) ν_{CH_3} et ν_{CH_2} ; 1740 (F) $\nu_{C=O}$ ester; 1610 (F), 1590 (F), 1480 (F), 1430 (m) ν_{cycle} pyridine; 1370 (F) ν_{CH_3} ; 1265 (F), 1240 (F), 1030 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
2,03	3	singulet	CH_3 de OAc	
4,52 * 4,66	2	8 raies (partie AB d'un spectre ABX)	H_A, H_B	J_{AB} = 11,4 J_{AX} = 6,8 J_{BX} = 3,2 *
6,22	1	4 raies élargies (partie X)	H_X	
6,79	1	doublet	H - 7	J_{6-7} = 7
8,38	1	doublet	H - 6	J_{6-7} = 7
8,53	1	singulet	H - 4	

*valeurs calculées.

8 - Furo [3,2-c] pyridine

Dans un ballon muni d'une rentrée d'air et d'une courte colonne à distiller, on introduit 4,5 g (0,025 mole) d'acétoxy-3 aza-5 coumaranne et de la pierre ponce. On distille lentement sous un vide de 18 à 20 cm de Hg en chauffant avec un bain métallique à 220 - 230° C. On veille à ce que la température en haut de colonne ne dépasse pas 140 - 150° C. A la fin de la distillation, il reste un peu de polymère au fond du ballon. Le distillat, dissout dans 20 cm^3 d'éther, est traité par du carbonate de sodium solide qui neutralise l'acide acétique présent. Après filtration et évaporation de l'éther, on distille le résidu sous le vide de la trompe à eau, on obtient, à côté de 0,65 g de l'acétate non pyrolysé, 1,45 g (rendement 60 %) de

furo [3,2-c] pyridine.

E_{15} = 85° C $\quad n_D^{25}$ = 1,5130

Les spectres IR, UV et RMN ont été indiqués dans la partie théorique.

QUATRIEME PARTIE

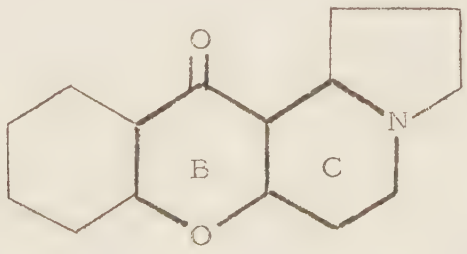
SYNTHESES D'AZA - FLAVONES

CHAPITRE I

Synthèse de l'aza-6 flavone

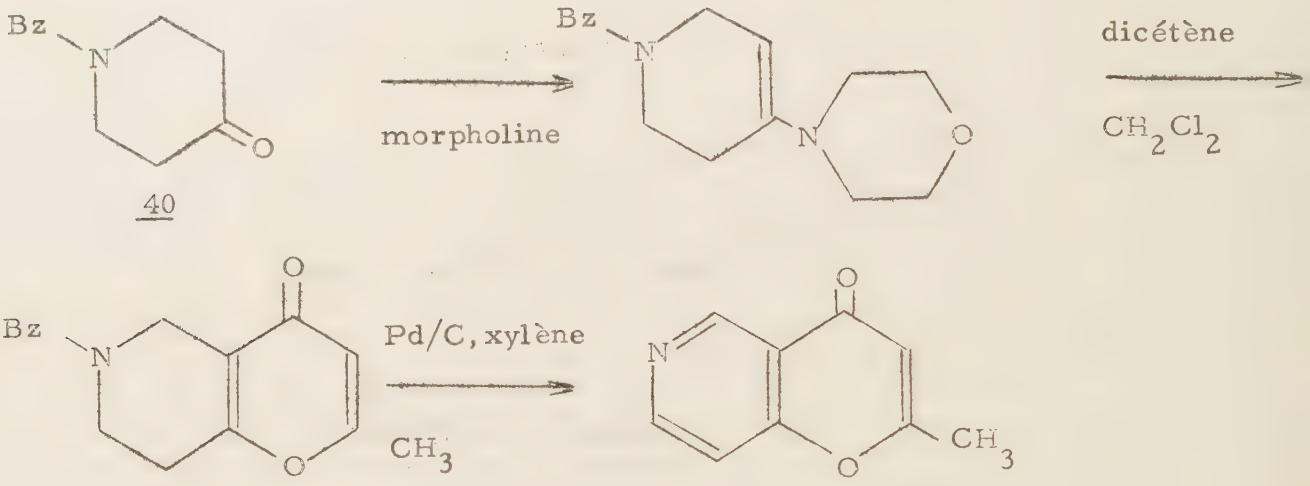
PARTIE THEORIQUE

Après avoir étudié l'accès aux enchaînements des cycles B et C présents dans les "alcaloïdes d'Elaeocarpus", nous avons voulu poursuivre cette étude en synthétisant des aza-5 chromones qui sont encore plus proches du motif B + C par la présence de la fonction carbonyle.



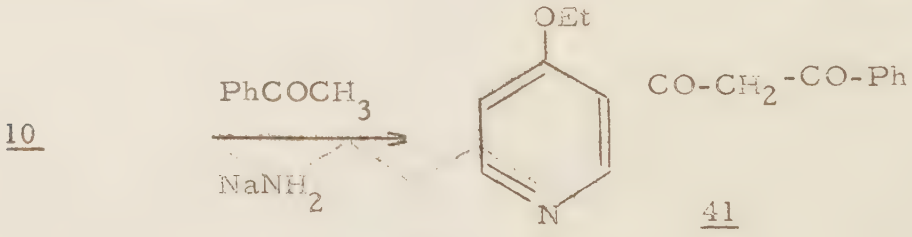
Pour associer au noyau de la pyridine, le cycle γ-pyrone suivant le mode d'accolement [3,2-c], nous avons envisagé d'étendre en série pyridinique la méthode classique de synthèse des flavones à partir d'ortho-méthoxy dibenzoyl méthanes[47].

Une publication récente signale la synthèse de l'aza-6 méthyl-2 chromone[43] 39 à partir de la benzyl-1 pipéridone-4 40 avec un rendement de 30 %.



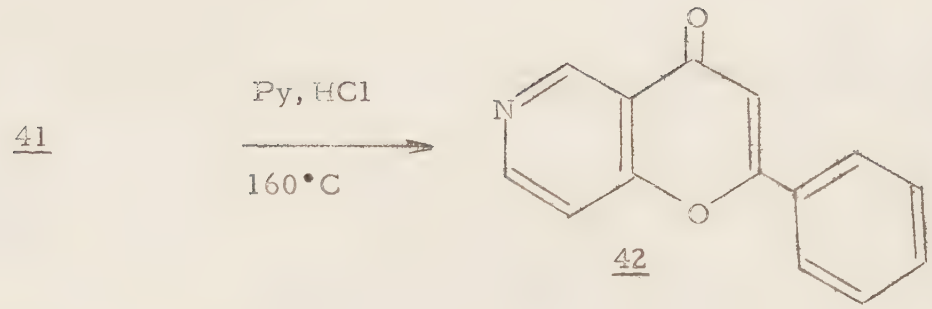
40 39

Nous avons préparé l'éthoxy-4 nicotinoyl benzoylméthane 41 par condensation selon Claisen de l'acétophénone avec l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 avec un rendement de 56 %.



41

Pour effectuer la réaction d'hétérocyclisation, qui nécessite la coupure de la fonction éther sur le sommet -4 de la pyridine, nous avons utilisé le chlorure de pyridinium[49, 35] d'emploi aisé. La β-dicétone 41, par chauffage à 160° C pendant 30 minutes avec son poids de chlorure de pyridinium conduit à l'aza-6 flavone 42 avec un rendement de 75 %.

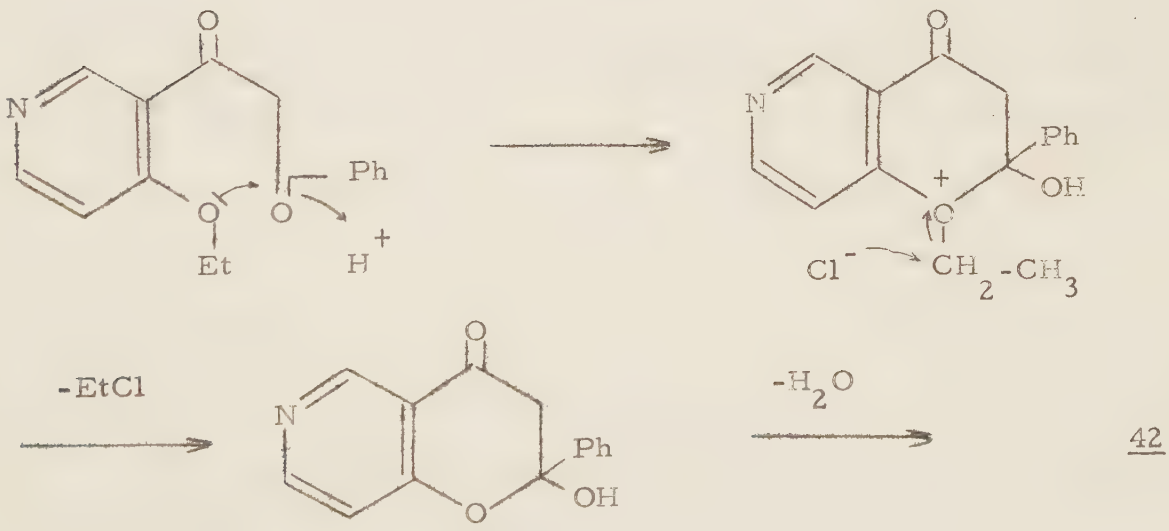


Cette méthode présente a priori l'intérêt de pouvoir être adaptée à la préparation des aza-6 chromones diversement substitués en -2.

La réaction observée pourrait s'interpréter comme résultant :

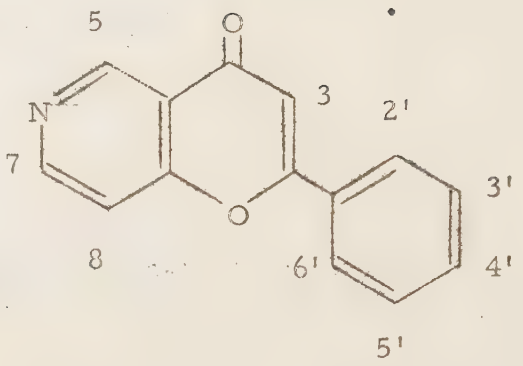
a) soit du clivage de la fonction éther, libérant une hydroxy-4 pyridine, dont le groupe -OH interviendrait dans la formation du cycle pyronique;

b) soit de la participation du groupement éthoxyle lui-même, selon le schéma suivant :



La structure de l'aza-6 flavone a été confirmée par son étude RMN.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
6,82	1	singulet	H - 3	
7,42	1	doublet	H - 8	$J_{7-8} = 6$
7,53	3	multiplet	H-3', H-4', H-5'	
7,88	2	multiplet	H-2', H-6'	
8,78	1	doublet	H - 7	$J_{7-8} = 6$
9,35	1	singulet	H - 5	

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - (Ethoxy-4' pyridyl-3') - 1 phényl-3 propanedione-1,3

A 30 g d'amidure de sodium[50] en suspension dans 500 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute 15 g d'acétophénone. On agite 10 minutes en portant à léger reflux. Puis on ajoute goutte à goutte un mélange de 45 g d'acétophénone (0,5 mole) et de 58,5 g d'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle (0,3 mole) de façon à ce qu'un léger reflux se maintienne sans chauffage. L'addition est faite en une demi-heure. On chauffe à reflux 2 heures et laisse revenir à température ambiante. En refroidissant par un bain de glace, on hydrolyse par addition de 300 cm^3 d'eau distillée : celle-ci est ajoutée d'abord avec précaution, puis plus rapidement lorsque l'excès d'amidure de sodium est totalement détruit. On agite une heure, puis sépare la phase aqueuse à laquelle on ajoute les extraits par trois portions de 50 cm^3 d'eau de la phase éthérée. On lave cette phase aqueuse par deux fois 50 cm^3 d'éther et on l'acidifie à pH 5-6 par une addition d'acide acétique. Il en résulte un volumineux précipité, lavé à l'eau glacée et séché sous vide phosphorique, on recristallise dans l'éthanol à 95° C. On obtient 46,7 g (rendement 56 %) d'

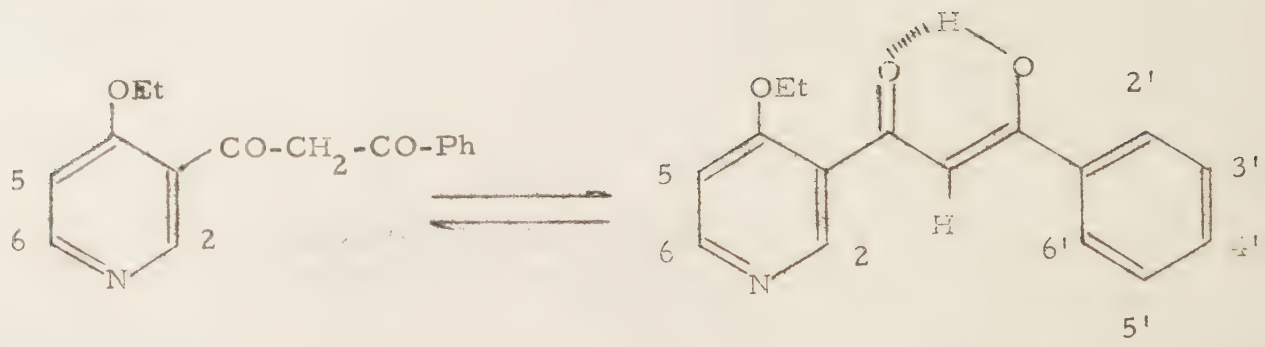
(éthoxy-4' pyridyl-3') - 1 phényl-3 propanedione-1,3.

F = 120° C.

Spectre IR (KBr)

3025 (m) ν_{C-H} aromatique; 2990 (F) ν_{CH_2} et ν_{CH_3} ; 1590 (F) $\nu_{C=O}$ de β-dicétone (bande large); 1540 (ép), 1450 (F) ν_{cycle} pyridine et benzène; 1265 (F), 1205 (m), 1030 (m) ν_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,55	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
4,20	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
4,59		singulet	CH_2 de CO-CH_2-CO	
6,84	1	doublet	H - 5	J_{5-6} = 6
7,18	1	singulet	= CH (énol)	
7,35 à 7,52	3	multiplet	H-3', H-4', H-5'	
7,84 à 8,02	2	multiplet	H-2', H - 6'	
8,43	1	doublet	H - 6	J_{5-6} = 6
9,01	1	singulet	H - 2	

2 - Aza-6 flavone

Dans un ballon de 250 cm^3 muni d'un agitateur et d'un réfrigérant relié à un piège plongé dans un mélange réfrigérant acétone-carboglace, on introduit 13,3 g d'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 phényl-3 propanedione-1,3 (0,05 mole) et 26,6 g de chlorure de pyridinium. On chauffe le mélange réactionnel à 160° C pendant 30 minutes. On recueille 2,2 g de chlorure d'éthyle (quantité théorique 3,2 g). Le mélange encore chaud est versé sur de la glace, un solide jaune précipite. On filtre, lave avec un peu d'eau et sèche. On recueille 8,4 g (rendement 75 %) d'

aza-6 flavone.

F = 167° C (éthanol).

Spectre IR (KBr)

3070 (m) ν_{C-H}; 1660 (F) $\nu_{C=O}$ conjugué; 1623 (m) $\nu_{C=C}$ conjugué; 1600 (F), 1455 (m), 1360 (m) ν_{cycle} benzène et pyridine; 1187 (m), 1005 (m) ν_{C-O}.

La littérature indique une absorption $\nu_{C=O}$ à 1660-1640 cm^{-1} pour les flavones[51] en accord avec la valeur que nous observons.

Spectre UV (EtOH)

λ_{max} = 305 nm ε = 19200.

La littérature[52] indique 295 nm; ε = 25.800 pour la flavone.

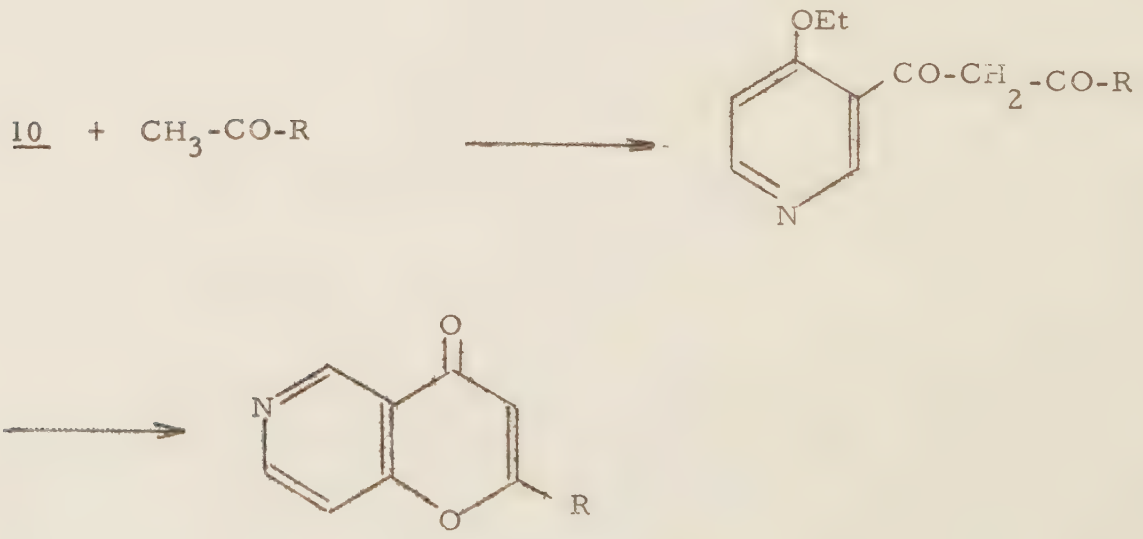
Spectre RMN (voir partie théorique).

CHAPITRE II

Synthèse de la diaza-6, 3' flavone

PARTIE THEORIQUE

Nous avons voulu généraliser la méthode de synthèse qui nous a conduit à l'aza-6 flavone en condensant diverses méthylcétones sur l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10 (schéma X).

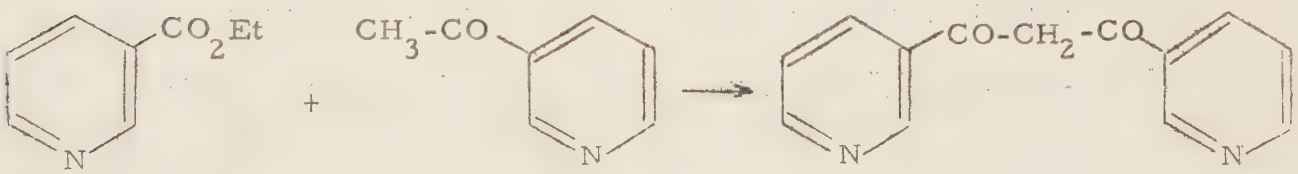


SCHEMA X

Il nous a semblé intéressant d'utiliser des acétylpyridines qui nous permettent de synthétiser des isologues de flavones, où les deux homocycles aromatiques sont remplacés par deux cycles pyridiniques constituant ainsi une structure nouvelle formée uniquement d'hétérocycles.

Nous avons essayé de condenser l'acétyl-3 pyridine, en présence d'amidure de sodium dans l'éther, mais sans résultat, tandis que dans ces conditions l'acétophénone conduit avec un rendement de 56 % à la β-dicétone correspondante (Quatrième partie, chapitre I). Cependant, le carbanion issu de l'acétyl-3 pyridine devrait être plus aisément préparé que celui de l'acétophénone, puisque la densité électronique sur les sommets carbonés de la pyridine est faible en raison de l'effet attracteur de l'hétéroatome[3]. Nous pouvons donc supposer que le carbanion formé à partir de l'acétophénone est plus réactif que celui préparé au départ de l'acétyl-3 pyridine.

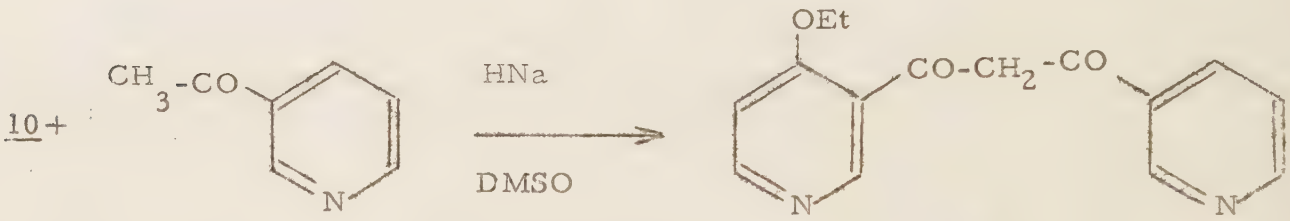
Par ailleurs, L.F. HUICK et H. ADKINS[53] obtiennent avec un rendement de 51 %, le dinicotinoylméthane 43 en utilisant comme base, l'éthylate de sodium dans le xylène.



43

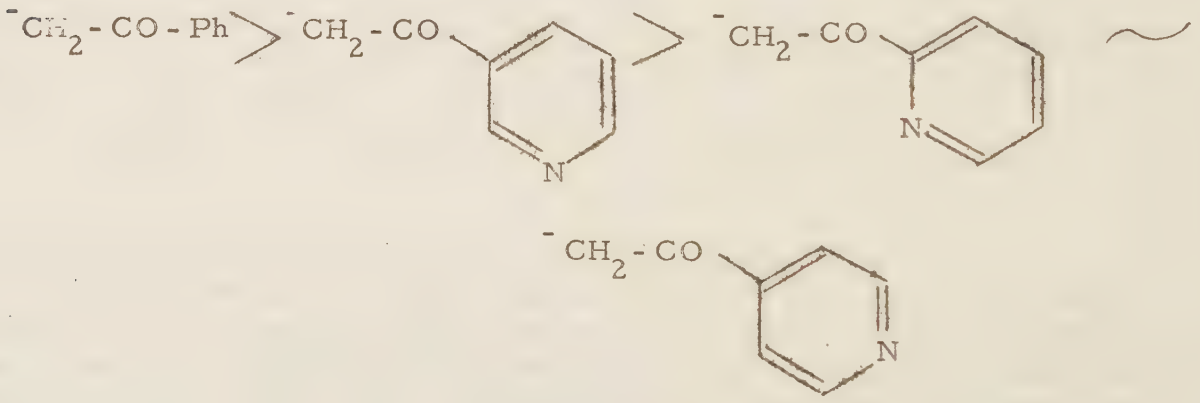
Les essais de condensation sur l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10, selon ce procédé, se sont révélés infructueux (traces de β-dicétones). Nous pouvons en conclure que la présence de la fonction éther de l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle, mésomère donneur, enrichit le cycle et diminue, par conséquent, la réactivité du carbonyle de la fonction ester.

A la suite de ces échecs, nous avons recherché un autre couple base-solvant qui nous permette de préparer l'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 (pyridyl-3')-3 propanedione-1,3 44 avec des rendements acceptables. J.J. BLOOMFIELD[54] a montré l'efficacité de la combinaison DMSO-hydrure de sodium, lors de condensations de ce type. Nous avons mentionné que l'addition de DMSO à l'hydrure devait s'effectuer à 0° C pour éviter une réaction brutale en présence de l'ester 10. De plus, nous avons précisé la température du milieu réactionnel; à 80° C, nous obtenons des polymères tandis qu'à 60° C la β-dicétone 44 est obtenue avec un rendement de 25 %.

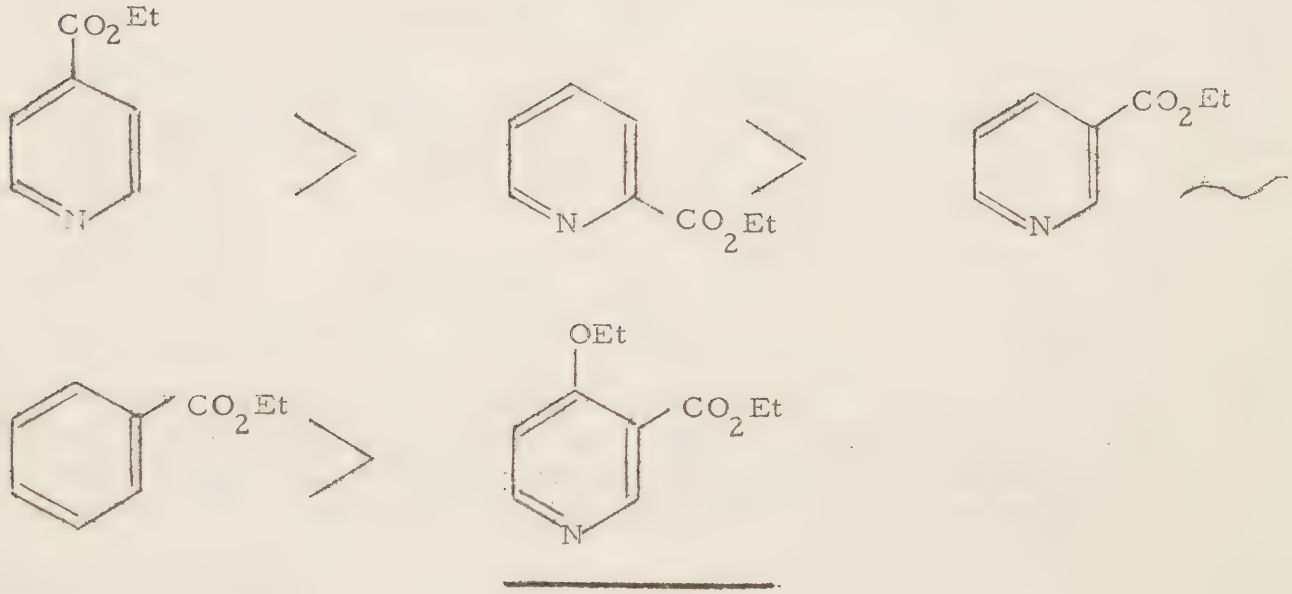


44

Les essais effectués sur l'acétyl-2 et l'acétyl-4 pyridine avec le couple DMSO-hydrure de sodium se sont révélés infructueux. Aussi nous pouvons en déduire une suite d'inégalités classant la réactivité des carbanions formés à partir de ces diverses méthylcétones :



Par ailleurs, les travaux de R. LEVINE et J.K. SNEED [55] montrent que la fonction carbonyle des trois pyridines carboxylates de méthyle ne présente pas la même réactivité. Ces auteurs tirent une échelle de réactivité des résultats obtenus lors de la condensation de l'acétone, de l'acétophénone et de la pinacolone sur les esters méthyliques des acides picolinique, isonicotinique, nicotinique et benzoïque; nous pouvons la compléter en y en insérant nos résultats :

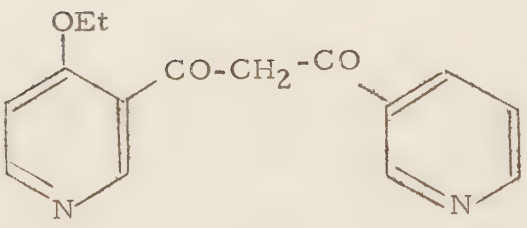


En effet, la réactivité de l'ester vis-à-vis des carbanions sera plus grande lorsque le carbone de la fonction carbonyle présentera une charge positive plus marquée.

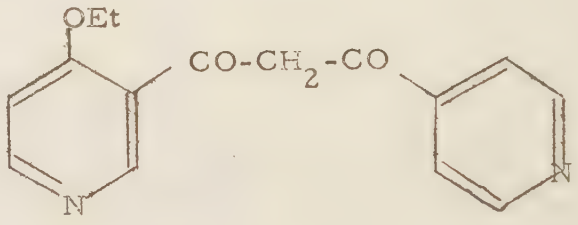
Les formes mésomères de la pyridine montrent que les sommets -2 et -4 présentent une plus faible densité électronique que le sommet -3, ce qui permet d'expliquer la faible réactivité du nicotinoate d'éthyle.

Les deux dernières séries d'inégalités suggèrent une stratégie d'accès aux différentes β-dicétones : il faudra condenser le carbanion de l'acétyl-3 éthoxy-4 pyridine 31, moins réactif que celui de l'acétyl-3 pyridine, sur des esters de plus en plus réactifs.

Ceci devrait conduire à l'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 (pyridyl-2')-3 propanedione-1,3 45 et de l'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 (pyridyl-4')-3 propanedione-1,3 46 qui n'ont pu être préparées par condensation de l'acétyl-2 pyridine et de l'acétyl-4 pyridine sur l'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10.



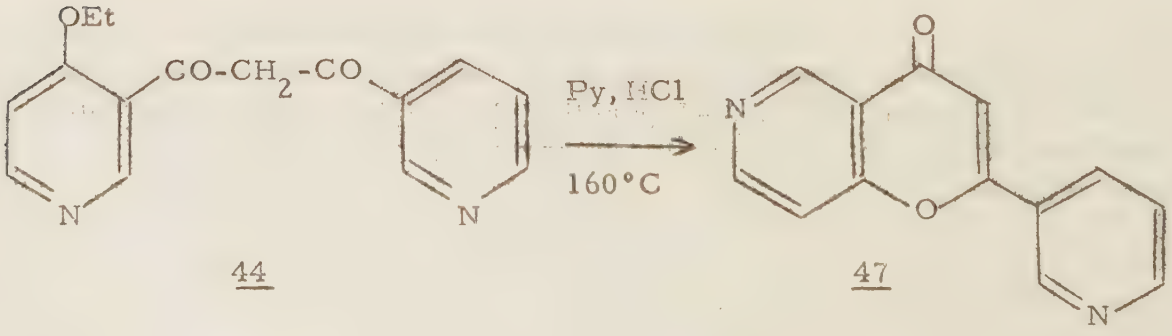
45



46

Ces travaux sont en cours de développement, avec la collaboration d'O. CHARTIER, et les résultats obtenus en série [2,3-b] ont déjà permis de vérifier les hypothèses précédentes.

La synthèse de la diaza-6,3' flavone 47 a été faite par cyclisation de l'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 (pyridyl-3')-3 propan e dione-1,3 44 au moyen du chlorure de pyridinium anhydre par chauffage à 160° C durant 30 minutes.

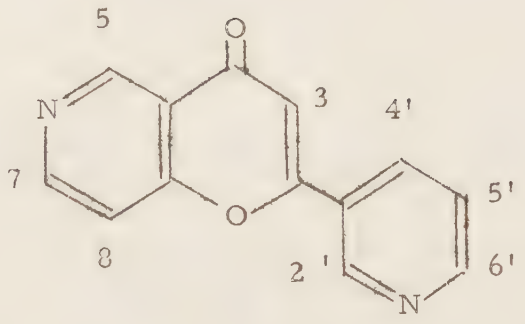


44

47

La diaza-6,3' flavone 47 a été obtenue avec un rendement de 70 %, la structure a été confirmée par l'étude spectrographique.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
7,00	1	singulet	H - 3	
7,40 à 7,70	1	multiplet	H - 5'	
7,53	1	doublet	H - 8	$J_{7-8} = 6$
8,20 à 8,50	1	multiplet	H - 4'	
8,80 à 9,00	1	multiplet	H - 6'	
8,91	1	doublet	H - 7	$J_{7-8} = 6$
9,20 à 9,40	1	multiplet	H - 2'	
9,48	1	singulet	H - 5	

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - (Ethoxy-4' pyridyl-3')-1 (pyridy-3')-3 propanedione-1,3

Dans un ballon tricol d'un litre, muni d'un agitateur et d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$. On introduit 49,3 g d'éthoxy-4 nicotinoate d'éthyle (0,254 mole) et 12,2 g d'hydrure de sodium, en suspension dans l'huile (0,254 mole). On additionne goutte à goutte 200 cm^3 de DMSO anhydre au mélange agité et refroidit par un bain de glace, à la fin de l'addition on maintient l'agitation durant 10 minutes. Ensuite, on introduit 57 g d'acétyl-3 pyridine (0,46 mole) goutte à goutte. On laisse revenir à température ambiante et chauffe à 60° C, au bain d'huile, durant 15 heures. On hydrolyse avec précaution à l'aide de 300 cm^3 d'eau, à 0° C. On extrait par 4 fois 50 cm^3 d'éther, acidifie par l'acide chlorhydrique 3 N jusqu'à pH 6-7. On laisse reposer jusqu'à cristallisation, filtre, lave avec un peu d'eau froide, puis d'éther et sèche sous vide phosphorique. On obtient 17 g (rendement 25 %) d'

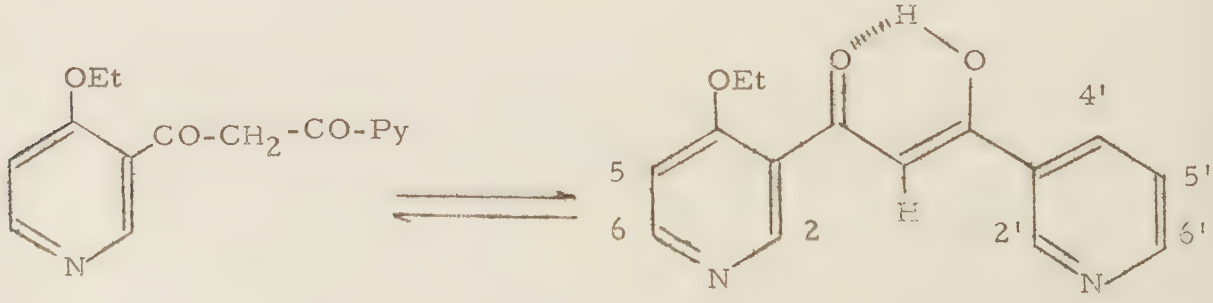
(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 (pyridyl-3')-3 propanedione-1,3.

F = 120° C (éthanol).

Spectre IR (KBr)

3025 (m) ν_{C-H} pyridine; 1590 (F) $\nu_{C=O}$ de β-dicétone (bande large); 1540 (ep), 1500 (m); ν_{cycle} pyridine; 1290 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,60	3	triplet	CH_3 de OEt	J = 7
2,50		singulet	CH_2 de CO-CH_2-CO	
4,30	2	quadruplet	CH_2 de OEt	J = 7
6,95	1	doublet	H - 5	J_{5-6} = 6
7,28	1	singulet	= CH (énol)	
7,30 à 7,65	1	multiplet	H - 5'	
8,20 à 8,50	1	multiplet	H - 4'	
8,61	1	doublet	H - 6	J_{5-6} = 6
8,75 à 8,95	1	multiplet	H - 6'	
9,13	1	singulet	H - 2	
9,13 à 9,40	1	multiplet	H - 2'	

2 - Diaza-6,3' flavone

Le mode opératoire est identique à celui de la préparation de l'aza-6 flavone. 13 g d'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 (phényl-3')-3 propanédione-1,3 (0,048 mole) et 26 g de chlorure de pyridinium anhydre sont chauffés à 160° C durant 30 minutes et versés ensuite sur de la glace, un solide jaune précipite. On filtre, lave avec un peu d'eau et sèche. On recueille 8 g (rendement 70 %) de

diaza-6,3' flavone.

F = 169° C. (éthanol).

Spectre IR (KBr)

3005 (m) ν_{C-H}; 1650 (F) $\nu_{C=O}$ conjugué; 1615 (m) $\nu_{C=C}$ conjugué; 1600 (F), 1470 (m), 1440 (m), 1365 (m) ν_{cycle} pyridine; 1110 (m), 1020 (m) ν_{C-O}.

Spectre RMN (voir partie théorique).

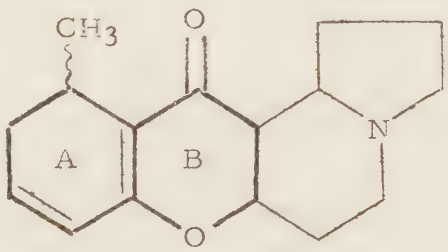
CINQUIEME PARTIE

SYNTHESES D'HETEROCYCLES OXYGENES ACCOLES

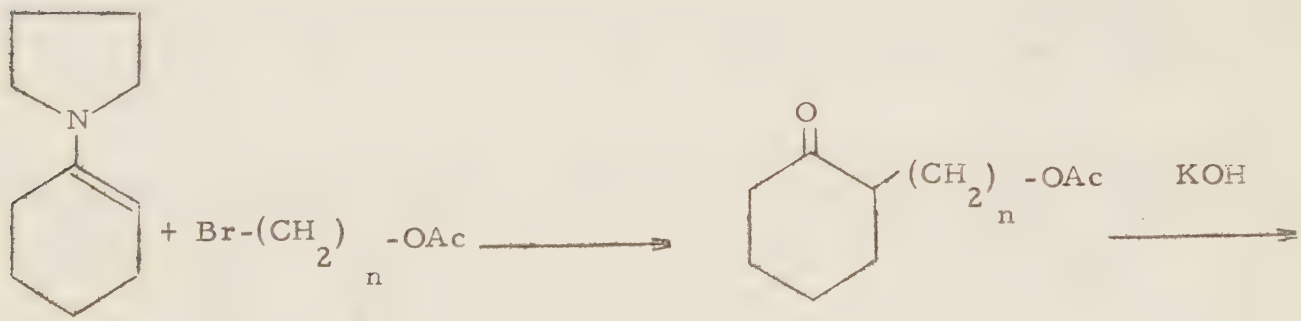
NOYAU CYCLOHEXENIQUE

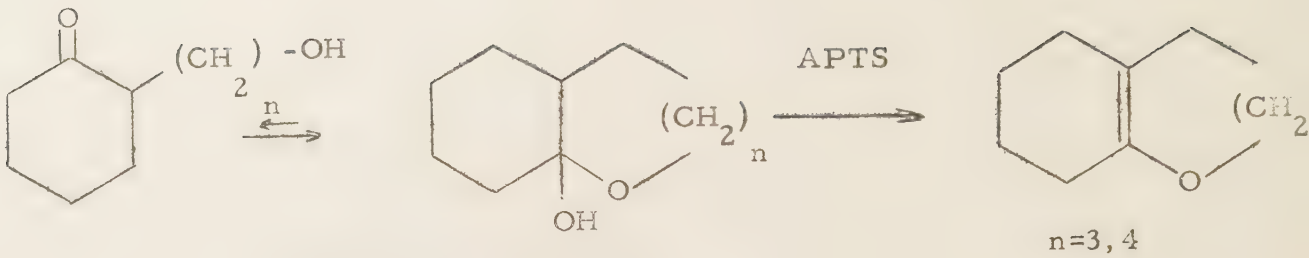
PARTIE THEORIQUE

La deuxième et la quatrième parties de notre travail a permis de synthétiser et d'étudier la jonction des cycles B et C qui constituent une partie du squelette des "alcaloïdes d'Elaeocarpus". Aussi nous a-t-il semblé intéressant d'approcher la synthèse des cycles A et B afin de pouvoir dégager ultérieurement une méthode de synthèse de ces alcaloïdes.



I.J. BOROWITZ et coll.[56] ont montré que l'alcoylation du pyrrolidino-1 cyclohexène-1 par des bromures ω-acétoxylés permet la synthèse de divers hétérocycles oxygénés accolés au cycle cyclohexénique (schéma XI).

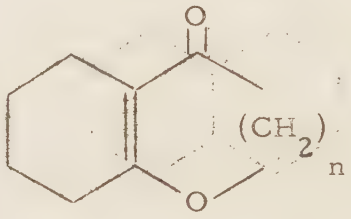




SCHEMA XI

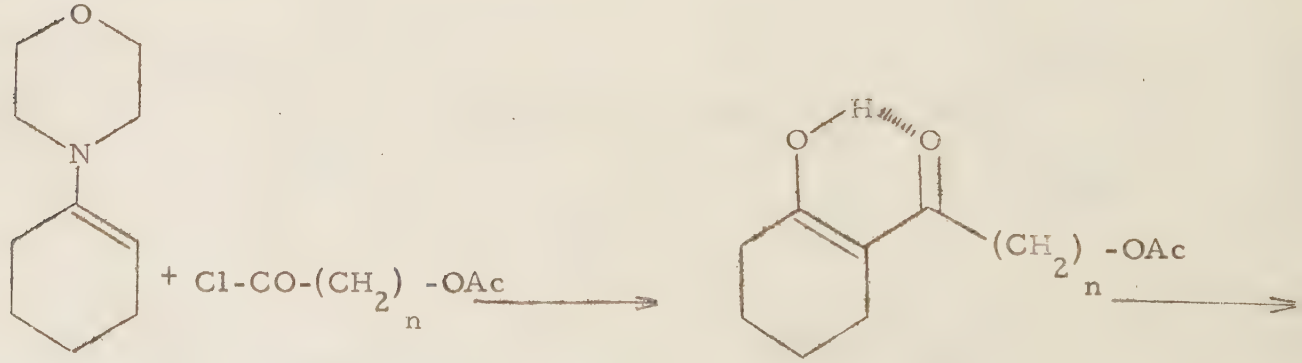
Nous avons pensé que l'acylation d'énamines cycliques pourrait, par analogie, conduire aux composés possédant les cycles A et B évoqués plus haut.

Les travaux que nous avons effectués dans cette voie ont conduit à la mise au point d'une méthode générale de synthèse de divers hétérocycles oxygénés accolés au noyau cyclohexénique du type :

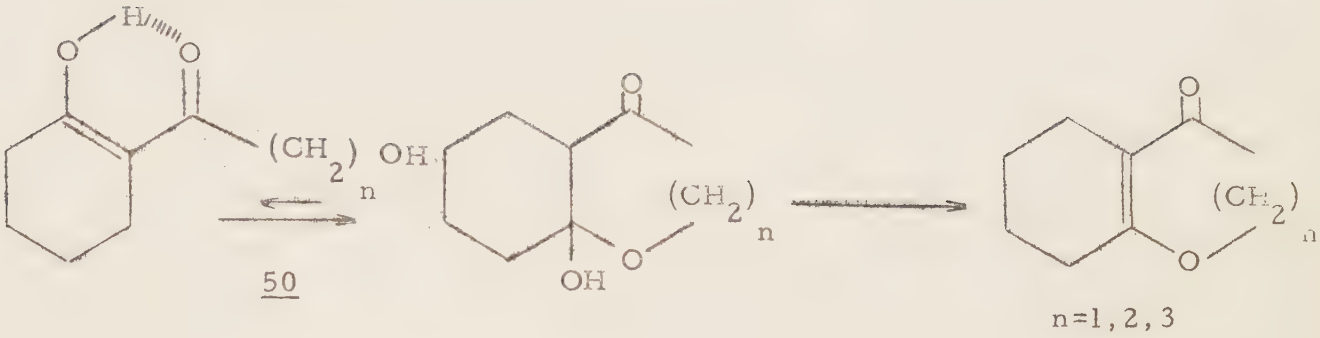


Dans le cas n = 2, nous avons justement les cycles A et B du squelette des "alcaloïdes d'Elaeocarpus". Par une méthode voisine, R. GELIN[57] a acylé le morpholino-1 cyclohexène-1 par le chlorure d'acryloyle et obtenu la tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4, avec un rendement de 10 %.

La synthèse que nous proposons s'effectue en trois étapes, selon le schéma général XII.



48 49



50 51

n=1, 2, 3

SCHEMA XII

I - Synthèse des chlorures d'acides ω-acétoxylés 48

Ils ont été préparés à partir des acides correspondants par action du chlorure de thionyle à reflux, avec 70 à 90 % de rendement.

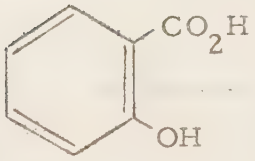
$$AcO(CH_2)_n - CO_2H \xrightarrow{SOCl_2} AcO-(CH_2)_n - COCl$$

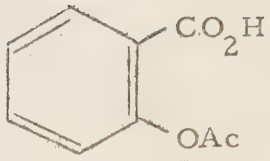
48

Nous avons synthétisé les chlorures des acides β-acétoxypropionique (n=2) et γ-acétoxybutyrique (n=3) avec, respectivement, des rendements de 68 % et 91 %, tandis que ceux des acides α-acétoxyacétique (n=1) et acétylsalicylique ont été préparés selon le même procédé, bien que leur préparation soit décrite, dans la littérature[58,59], avec d'autres agents que le chlorure dethionyle.

Les acides α-acétoxyglycolique et acétylsalicylique sont obtenus, respectivement, par action du chlorure d'acétyle sur les acides glycolique et salicylique[58,60].

$HO - CH_2 - CO_2H$ $\xrightarrow{Ac\,Cl}$ $AcO - CH_2 - CO_2H$





Par contre, l'acide β-acétoxypropionique provient de l'action de l'acétate de sodium sur la β-propiolactone, en solution aqueuse[61]

Par ailleurs, nous avons synthétisé l'acide γ-acétoxybutyrique (13 %), par hydrolyse du milieu réactionnel provenant de l'estérification du γ-hydroxybutyrate de potassium 52 au moyen du chlorure d'acétyle.

$$HO - (CH_2)_3 - CO_2K \quad \underset{52}{} \quad \xrightarrow[2°)\ H_2O]{1°)\ Ac\,Cl} \quad AcO - (CH_2)_3 - CO_2H.$$

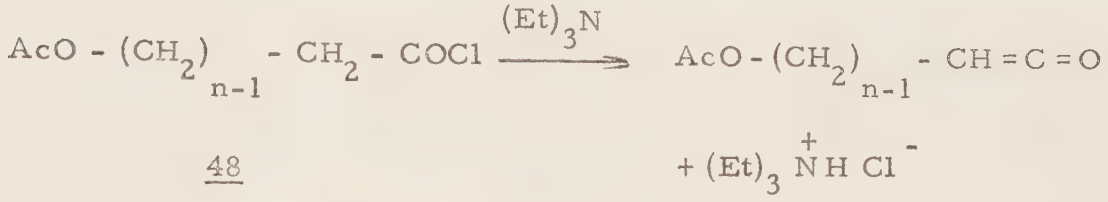
Le sel 52 a été obtenu après ouverture en milieu basique de la butyrolactone. Ensuite, la fonction alcool peut être bloquée par action du chlorure d'acétyle, suivie du déblocage de la fonction acide, par acidification du sel. Cette suite de réactions permet d'éviter à tout moment le retour à la butyrolactone.

+ KOH alcoolique $\longrightarrow$ 52

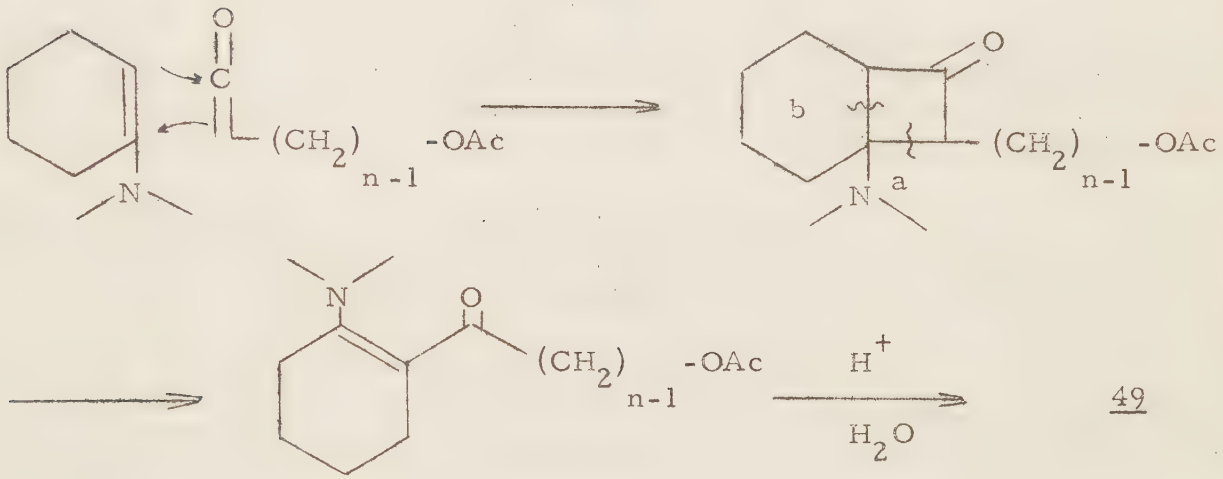
II Condensation des chlorures d'acides ω-acétoxylés sur le morpholino-1 cyclohexène-1.

La condensation a lieu en présence de triéthylamine dans le chloroforme; dans ces conditions les chlorures d'acides possédant un atome d'hydrogène en α de la fonction carbonyle, sont transformés en cétènes[62]. Ces derniers peuvent se condenser avec l'énamine selon une réaction de cycloaddition pour donner une aminocyclobutanone. Cette cycla-

none se transforme en énaminocétone sous l'effet d'une faible élévation de température (coupure a), l'agrandissement de cycle (coupure b) ne se faisant que pour les grands cycles[62] (7 carbones et plus). L'intermédiaire énaminocétone est ensuite hydrolysé par une solution à 5 % d'acide chlorhydrique à 0° C.



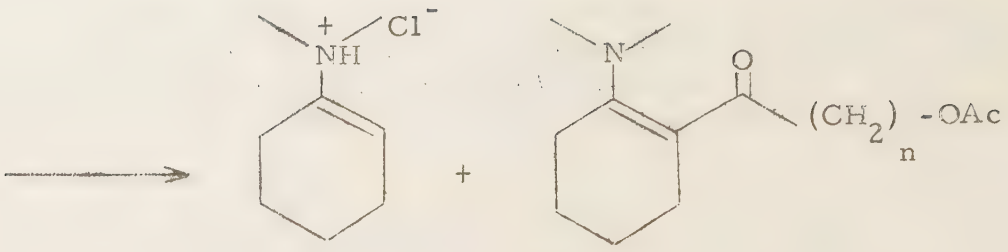
48



49

Lorsque la condensation a lieu en absence de triéthylamine, on peut admettre le mécanisme suivant (schéma XIII) :

(A)

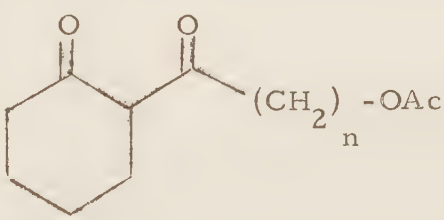
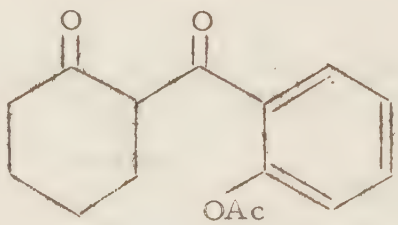


SCHEMA XIII

L'ion carbonium issu du chlorure d'acide agit classiquement sur le carbone de l'énamine, riche en électrons. Néanmoins, la faible basicité de l'énamine permet d'arracher le proton le plus acide en α de la fonction carbonyle de l'intermédiaire A. Il faut donc utiliser deux fois plus d'énamine que de chlorure d'acide.

Dans ces conditions, nous avons condensé avec succès le chlorure de l'acide β-acétoxypropionique, car nous n'avons pu obtenir la β-dicétone 49 (n = 2) en présence de triéthylamine.

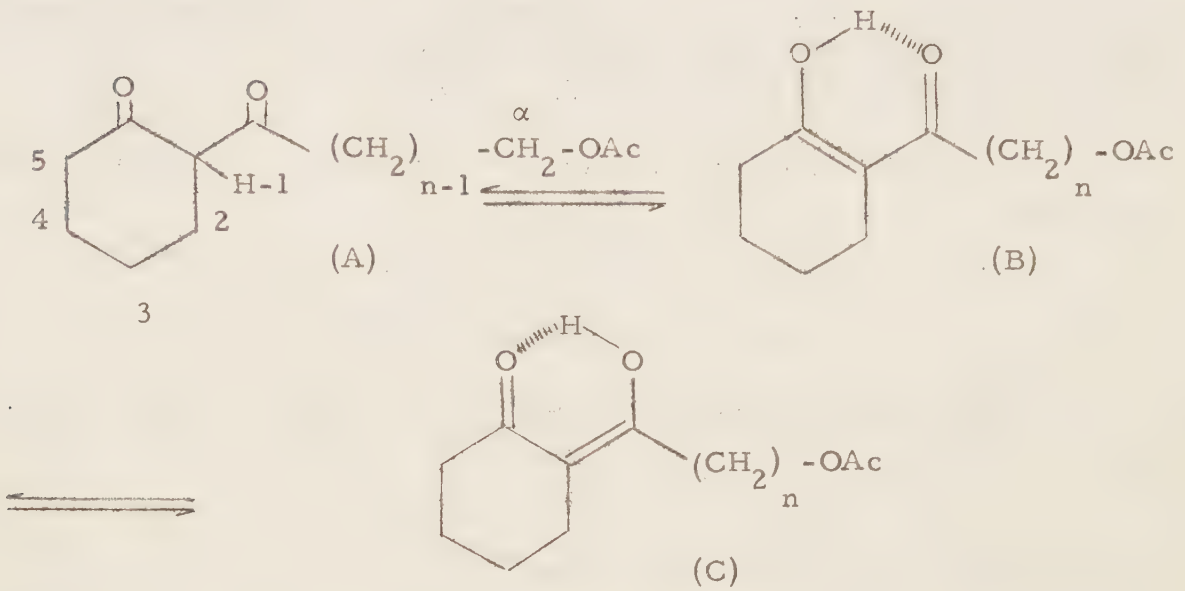
Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau IX.

	Rdt %	Eb (°C mm Hg)	F° C
n = 1	65	-	99
n = 2	30	$130_{0,01}$	-
n = 3	78,5	$130_{0,05}$	-
	-	décomp.(*)	-

(*) n'ayant pu être purifiée aisément par distillation, nous sommes passé à l'étape suivante, la saponification.

TABLEAU IX

La structure de ces composés β-dicétoniques a été vérifiée en RMN et les divers équilibres céto-énoliques ci-dessous ont pu être étudiés (schéma XIV).



SCHEMA XIV

Les spectres des différents composés (n = 1, 2, 3) ont été tirés à partir de solution contenant 1 mg de produit dans 1 cm^3 de chloroforme deutérié.

Pour n = 1, les résultats sont rassemblés dans le tableau X.

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,50 à 1,90	4	multiplet	H - 3, H - 4	
2,18	3	singulet	CH_3 de - OAc	
2,10 à 2,50	4,15	multiplet	H - 1, H - 2, H - 5	
4,76 4,83	2	singulet	H - α	
15,00	0,85	singulet	OH (énol)	

TABLEAU X

L'on remarque qu'il y a 85 % de forme énolique, cette détermination a été faite à partir de l'intégration du proton énolique et de l'ensemble des signaux correspondant aux deux singulets situés à 4,76 et 4,83 ppm (H-α). Le singulet le plus déblindé est attribuable au groupe méthylène situé en α de la fonction carbonyle des formes A et B, tandis que l'autre signal correspond à la présence en α d'un groupe moins déblindant comme celui de la forme énolique (forme C), ce phénomène a été observé également dans l'acétylacétone[63].

Afin de calculer le rapport $\frac{B}{C}$ nous avons établi deux relations :

1°) Pourcentage de forme énolique :

$$\frac{B + C}{A + B + C} = 0,85$$

2°) Rapport d'intégration des deux groupes - $\underline{CH_2}$ - OAc :

$$\frac{A + B}{C} = \frac{31}{2} = 15,5$$

qui permettent d'en déduire le rapport $\frac{B}{C} = 13$.

Grâce à la présence de la fonction ester acétique fortement attractrice, le groupement méthylène se trouve déblindé, ce qui permet d'observer facilement le dédoublement du singulet, alors que dans l'acétyl-2 cyclohexanone le groupe méthyle se situe dans le massif des protons cyclohexaniques[27]. M. GORODETSKY et coll.[64] a, néanmoins, pu déterminer, par RMN de l'oxygène 17, le rapport $\frac{B}{C} = 2,34$ pour l'acétyl-2 cyclohexanone, en solution dans le benzène d-6. On remarquera que la liaison intracyclique de l'(acétoxyacétyl)-2 cyclohexanone est largement favorisée par comparaison avec l'acétyl-2 cyclohexanone.

Pour n = 2, les résultats sont rassemblés dans le tableau XI.

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,50 à 2,00	4	multiplet	H - 3, H - 4	
2,00	3	singulet	CH_3 de OAc	
2,05 à 2,30	4	multiplet	H - 2, H - 5	
2,50	2	triplet	H - β	$J_{\alpha-\beta} = 7$
3,58	0,2	multiplet	H - 1	
4,41	2	triplet	H - α	$J_{\alpha-\beta} = 7$
8,65	0,8	singulet	OH (énol)	

TABLEAU XI

Avec ce composé, on mesure le pourcentage de forme énolique (80 %) en calculant le rapport des intégrations du singulet situé à 8,65 ppm (OH énolique) et du multiplet à 3,58 ppm (H-1). Nous avons remarqué, en étudiant la structure fine du triplet à 4,41 ppm (H-α), que celui-ci était dédoublé. Ce phénomène s'explique par l'effet d'anisotropie diamagnétique de la fonction carbonyle plus grand que celui de la double liaison carbone-carbone[28b]. Le triplet situé à 4,36 ppm est attribuable aux formes A et B, tandis que celui à 4,31 ppm l'est à la forme C. Le rapport $\frac{B}{C}$ est mesurable à partir des deux relations suivantes :

1°) Pourcentage de forme énolique :

$$\frac{B + C}{A + B + C} = 0,80$$

2°) Rapport d'intégration des deux groupes - $\underline{CH_2}$ - OAc :

$$\frac{A + B}{C} = \frac{82}{32} = 2,56.$$

On en tire $\frac{B}{C} = 1,85.$

Nous constatons que la double liaison intracyclique est toujours favorisée, mais l'éloignement de la fonction acétoxy a pour conséquence d'abaisser la valeur du rapport $\frac{B}{C}$. Il est alors du même ordre de grandeur que celui de l'acétyl-2 cyclo-hexanone (2, 34).

De même, pour n = 3 l'on a le tableau XII.

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,50 à 2,00	4	multiplet	H - 3, H - 4	
2,05	3	singulet	CH_3 de OAc	
2,10 à 2,70	8	multiplet	H - 2, H - 5, H - β, H -	
3,66	0,4	multiplet	H - 1	
4,15	2	triplet	H - α	J = 6
15,81	0,6	singulet	OH (énol)	

TABLEAU XII

Le pourcentage de forme énolique de l'(acétoxy-3 butyryl)-2 cyclohexanone (n=3) est de 60 %. Il a été mesuré de la même manière que pour l'(acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone (n=2). De même, il a été observé le dédoublement du triplet (H-α), celui à 4,10 ppm est attribuable aux formes A et B, tandis que celui à 4,06 ppm est attribuable à la forme C. Les deux rapports deviennent :

1°) Pourcentage de forme énolique :

$$\frac{B + C}{A + B \quad C} = 0,60$$

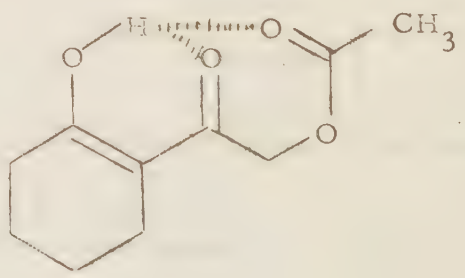
2°) Rapport d'intégration des deux groupes - $\underline{CH_2}$ - OAc :

$$\frac{A + B}{C} = \frac{80}{21} = 3,81$$

le rapport $\frac{B}{C}$ a pour valeur 1,88.

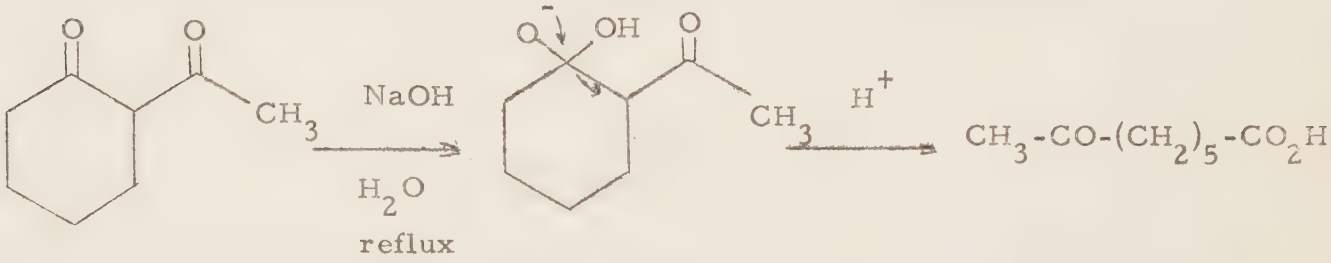
Nous observons un pourcentage de forme énolique plus faible dans ce cas que pour les deux autres composés. Le rapport $\frac{B}{C}$ est du même ordre de grandeur que l'(acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone (n=2) et toujours favorable à la double liaison intracyclique.

L'étude de l'équilibre entre les deux formes énoliques B et C a été rendu possible en RMN du proton grâce au déblindage important du groupe méthylène situé en α de la fonction acétoxy et au dédoublement de son signal qui a pour origine l'effet d'anisotropie diamagnétique différent d'une liaison double carbone-oxygène et d'une liaison double carbone-carbone. Il faut noter que la différence $\Delta\delta$ entre les deux signaux diminue lorsque l'on s'éloigne de ces doubles liaisons; $\Delta\delta$ = 5 Hz pour n = 1; 1,9 Hz pour n = 2 et 1,5 Hz pour n = 3, ceci est la conséquence de la diminution plus rapide de l'effet d'anisotropie dans la double liaison C = C que dans la double liaison C = O [28b], lorsque l'on s'éloigne de celles-ci. Nous avons remarqué que le rapport $\frac{B}{C}$ était environ six fois plus grand pour l'(acétoxyacétyl)-2 cyclohexanone que pour l'(acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone et l'(acétoxy-3 butyryl)-2 cyclohexanone, c'est-à-dire que la double liaison intracyclique (forme B) est largement favorisée par le renforcement du site négatif dû à l'oxygène de la fonction carbonyle de l'acétoxy.

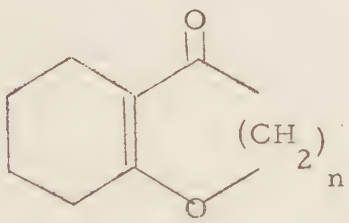
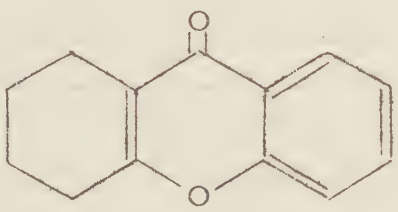


III - Saponification des esters acétiques 49

Cette réaction s'est avérée fort délicate en raison du clivage des acétyl-2 cyclohexanone[63] par les bases aqueuses.



Néanmoins, un milieu basique faible : carbonate de potassium en solution hydroalcoolique (3/4-1/4), et un léger chauffage (50° C) nous permettent d'accéder aux composés 50. Pendant leur purification par distillation ou par recristallisation lors de la synthèse de la tétrahydro-4,5,6,7 xanthone, nous obtenons directement les composés 51. Les divers résultats sont rassemblés dans le tableau XIII.

	Rdt % (*)	Eb (°C mm Hg)	F° C
n = 1	30	$80_{0,1}$	39
n = 2	6 (**)	120_{15}	-
n = 3	41 (**)	140_{15}	-
	48	-	103

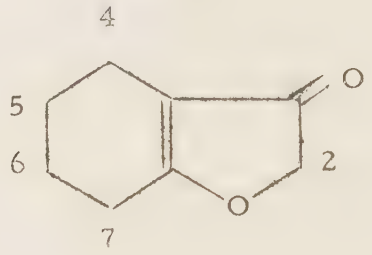
(*) Les rendements sont calculés à partir des chlorures d'acides 48, sans isoler les intermédiaires 49 et 50.

(**) Après distillation et purification en CPV sur colonne carbowax 20 M à 180°C.

TABLEAU XIII

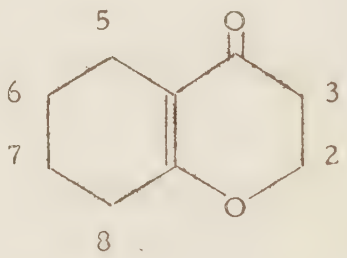
La structure des différents hétérocycles obtenus a été confirmée par RMN.

- Tétrahydro-4,5,6,7 coumaranone (CCl_4) :



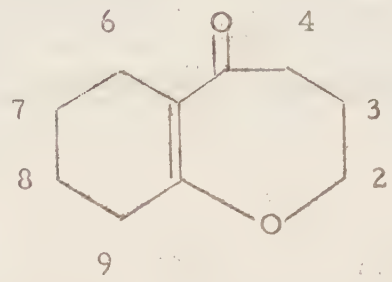
Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,50 à 1,90	4	multiplet	H - 5, H - 6	
2,00 à 2,25	2	multiplet	H - 4	
2,25 à 2,60	2	multiplet	H - 7	
4,36	2	singulet	H - 2	

- Tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4 (CCl_4) :



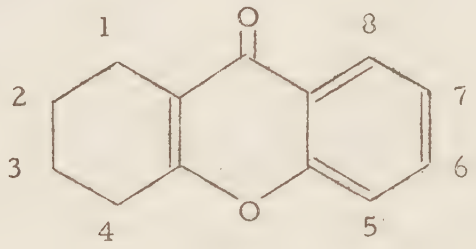
Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,40 à 1,90	4	multiplet	H - 6, H - 7	
2,00 à 2,25	4	multiplet	H - 5, H - 8	
2,43	2	H - 3	H - 3	$J_{2-3} = 7$
4,38	2	H - 2	H - 2	$J_{2-3} = 7$

- Tétrahydro-6,7,8,9 homochromanone-5 (CCl_4) :



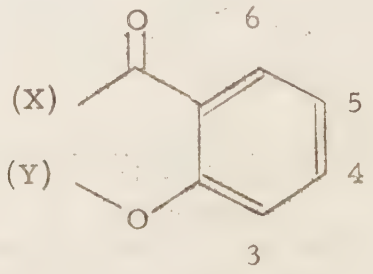
Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,20 à 1,80	4	multiplet	H - 7, H - 8	
1,90 à 2,50	6	multiplet	H - 6, H - 9, H - 3	
1,70 à 3,20	2	multiplet	H - 4	
3,90 à 4,30	2	multiplet	H - 2	

- Tétrahydro-1,2,3,4 xanthone (CCl_4) :



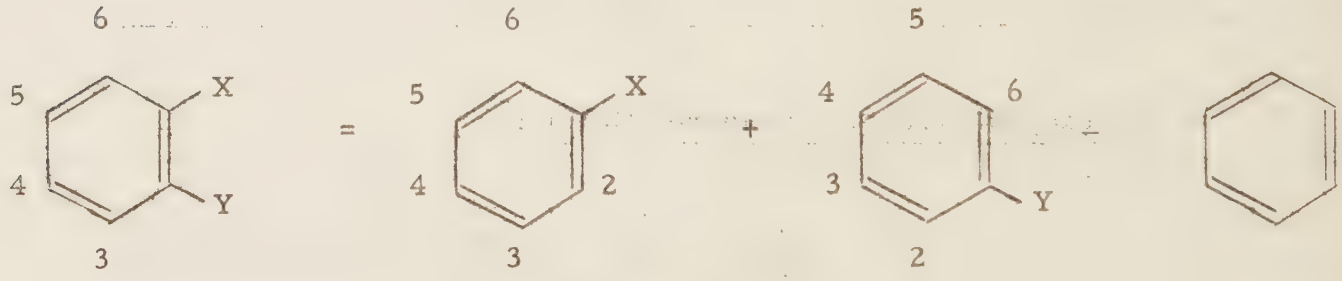
Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,60 à 2,00	4	multiplet	H - 2, H - 3	
2,30 à 2,70	4	multiplet	H - 1, H - 4	
7,10 à 7,70	3	multiplet	H-5, H-6, H-7	
8,13	1	doublet dédoublé	H - 8	$J_{7-8} = 8,50$ $J_{6-8} = 2,00$

La structure fine des spectres a permis de mesurer les deux couplages J_{7-8} et J_{6-8}. Par ailleurs, il n'a pas été possible d'étudier la partie du spectre où résonnent les protons H - 5, H - 6 et H - 7, alors que M. KONDO[66], pour des structures proches de celle-ci dans les dérivés benzéniques o-disubstitués du type 53, obtient une bonne résolution



53

et peut en déduire une série de relations empiriques qui permettent de calculer diverses constantes de couplage :



$$J_{3-4}(XY) = J_{3-4}(X) + J_{2-3}(Y) - J_o$$

$$J_{3-5}(XY) = J_{3-5}(X) + J_{2-4}(Y) - J_m$$

$$J_{3-6}(XY) = J_{3-6}(X) + J_{2-5}(Y) - J_p$$

$$J_{4-5}(XY) = J_{4-5}(X) + J_{3-4}(Y) - J_o$$

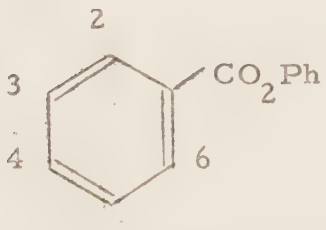
$$J_{4-6}(XY) = J_{4-6}(X) + J_{3-5}(Y) - J_m$$

$$J_{5-6}(XY) = J_{5-6}(X) + J_{4-5}(Y) - J_o$$

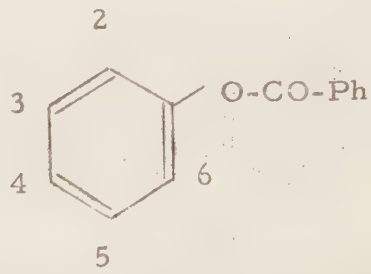
Les couplages J(X) et J(Y) sont ceux des composés monosubstitués tandis que les valeurs $J_o = 7,46$; $J_m = 1,30$ et $J_p = 0,67$ sont tirées de l'expérience.

En tenant compte de la numérotation différente pour la tétrahydro-1,2,3,4 xanthone, on peut calculer les couplages J_{7-8} et J_{6-8} avec la formule de M. KONDO, qui sont respectivement identifiables, à ce qu'il appelle J_{5-6} et J_{4-6}.

Le composé de référence X pourrait être un ester benzoïque 54 tandis que Y serait un ester phénolique 55.



54



55

En effet, la présence de la double liaison appartenant au noyau cyclohexénique permet de comparer, par vinylogie, la molécule de tétrahydro-1,2,3,4 xanthone et les molécules 54 et 55. Nous obtenons par le calcul les valeurs suivantes :

$$J_{7-8}\ (\text{tétrahydro-1,2,3,4 xanthone}) = J_{5-6}\ (XY)$$

$$= J_{5-6}\ (X) + J_{4-5}\ (Y) - J_o$$

$$= J_{2-3}\ (\underline{53}) + J_{3-4}\ (\underline{54}) - J_o$$

$$= 7,97^{(67)} + 7,53^{(67)} - 7,46$$

$$J_{7-8} = 8,04\ \text{Hz}$$

et de même $J_{6-8}\ (\text{tétrahydro-1,2,3,4 xanthone}) = J_{4-6}\ (XY)$

$$= J_{4-6}\ (X) + J_{3-5}\ (Y) - J_m$$

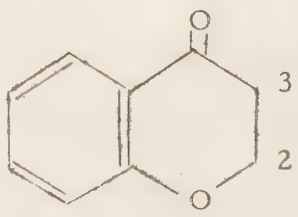
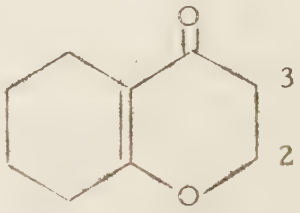
$$= J_{2-4}\ (\underline{53}) + J_{3-5}\ (\underline{54}) - J_m$$

$$= 1,31^{(67)} + 1,72^{(67)} - 1,30$$

$$J_{6-8} = 1,73\ \text{Hz}.$$

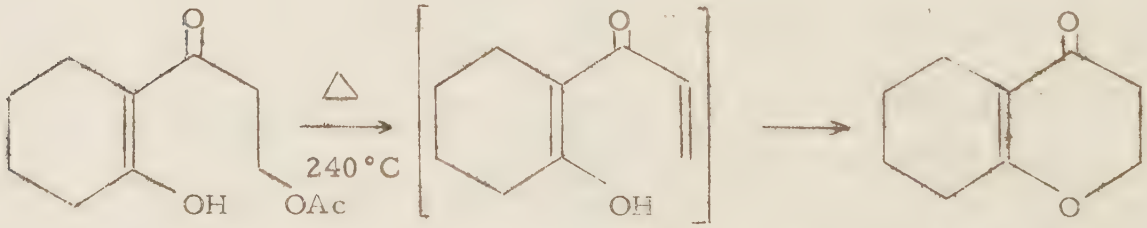
La déviation entre les valeurs calculée et expérimentale est, pour le couplage J_{7-8}, de 5,4 % et J_{6-8}, de 13,5 %. Ces calculs permettent de prévoir néanmoins l'ordre de grandeur des couplages des protons du noyau benzénique de la tétrahydro-1,2,3,4 xanthone.

Au laboratoire, nous avons préparé et étudié la chromanone-4 56[5] et nous avons pu noter l'influence du courant de cycle benzénique en comparant les déplacements chimiques des protons H-2 et H-3 dans les molécules 56 et 51 (n=2).

 56	 51(n=2)
H - 2 = 4,50[27] H - 3 = 2,70	H - 2 = 4,38 H - 3 = 2,43

Bien que l'effet du courant de cycle benzénique soit plus grand que celui, d'origine diamagnétique, d'une double liaison carbone-carbone, on note ici un déblindage faible dans 56 à cause de l'éloignement des protons H-2 et H-3.

Les faibles rendements (6 %) obtenus lors de la synthèse de la tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4 51 (n=2), nous ont amené à préparer ce composé par une autre méthode, à partir de l'(acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone 49 (n=2). La pyrolyse de l'acétate 49, à 240° C, conduit à 51 (n=2) avec un rendement de 13 % (schéma XV).



49(n=2) (A) 51(n=2)

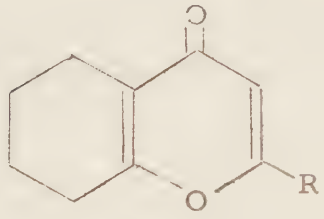
SCHEMA XV

Il est possible que (A) soit l'intermédiaire de la réaction, puisque R. GELIN et coll.[57] obtiennent 51 en condensant le chlorure d'acryloyle sur le morpholino-1 cyclohexène-1 (rendement 10 %). Il semble que la tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4 soit un composé d'accès délicat.

Conclusion

La méthode générale que nous décrivons a permis de préparer la tétrahydro-4,5,6,7 coumaranone, la tétrahydro-6,7,8,9 homochromanone-5 et la tétrahydro-1,2,3,4 xanthone avec des rendements acceptables, tandis que la tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4 a été synthétisée avec des rendements plus faibles, par les méthodes utilisées.

Par ailleurs, la littérature[68] signale la synthèse de pyrones accolées au noyau cyclohexénique, répondant à la formule générale 57.



R = - Ph, - $C_6H_4OCH_3$ p, - CH_3

57

Elles sont obtenues par cyclisation au moyen de l'acide sulfurique concentré de β-tricétones 58. Ces dernières sont préparées par action d'esters sur le sel dipotassique de l'acétyl-2 cyclohexanone 59.

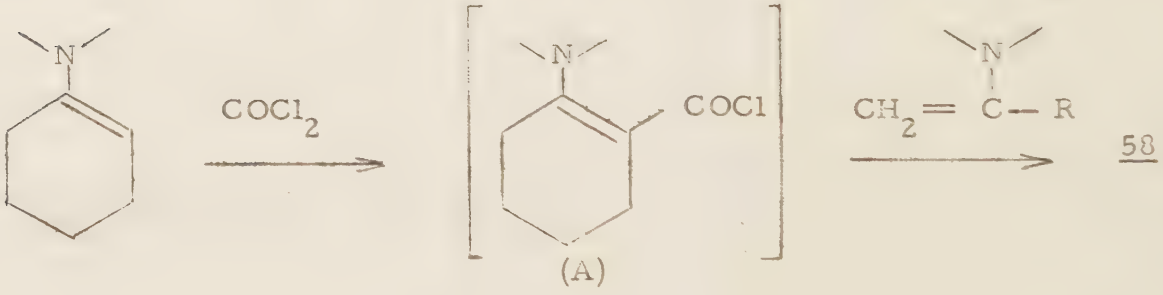
59 58

Nous nous sommes particulièrement intéressé à la synthèse de la méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 chromone. C.R. HAUSER et coll.[68] condensent l'acétate d'éthyle sur le sel 59 (24 %), tandis que l'acétyl-2 cyclohexanone est préparée par action du chlorure d'acétyle sur le morpholino-1 cyclohexène-1 (75 %)[69]. Les trois étapes de la préparation de la méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 chromone se font avec un rendement global de 15 %, à partir de l'énamine.

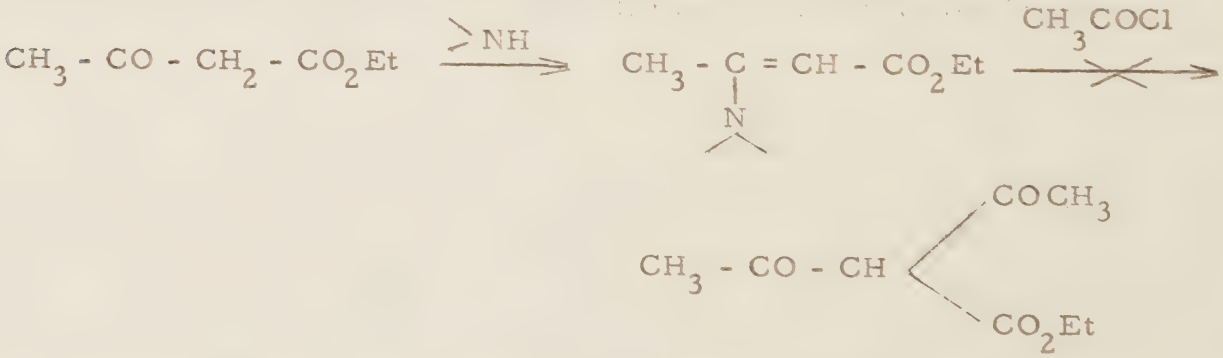
Une synthèse directe de cette chromone a été décrite par S. HUNIG et coll.[70]. Ces auteurs obtiennent directement 57 (R = - CH_3) avec un rendement de 64 %, par action du dicétène sur le morpholinocyclohexène. Entre ces deux voies d'accès, l'une générale mais peu rentable, et l'autre non généralisable mais rapide et rentable, nous avons essayé de trouver une nouvelle voie de synthèse.

La cyclisation des β-tricétones 58 en tétrahydro-5,6,7,8 chromones 57 par l'acide sulfurique concentré se faisant avec des rendements de l'ordre de 80 à 90 %, nous avons cherché diverses méthodes de synthèse de l'(oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone 58 (R = - CH_3), susceptibles de se généraliser.

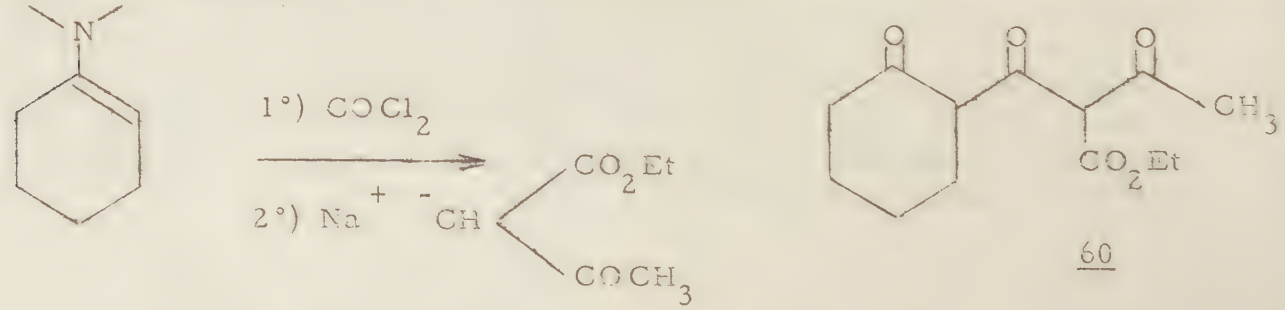
La méthode de C.R. HAUSER et coll. introduisait une fonction carbonyle sur une molécule β-dicarbonylée, nous avons pensé pouvoir introduire une fonction carbonyle, puis l'autre par phosgénation[71] du morpholino-1 cyclohexène-1, suivie de condensation sur l'énamine d'une méthylcétone.



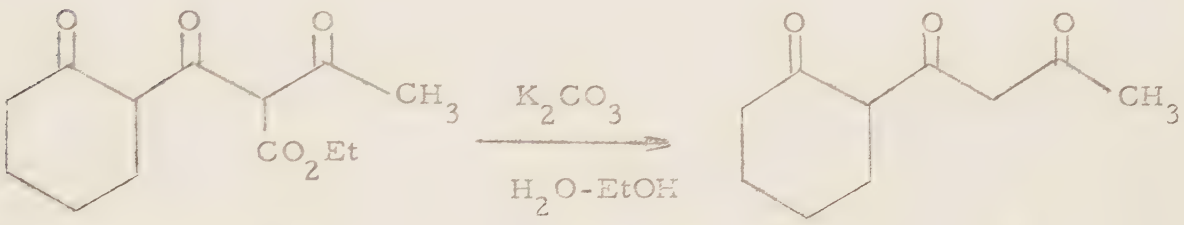
Malheureusement, les énamines de méthylcétone se préparent difficilement[72]. Nous avons obtenu l'énamine d'un composé plus énolisable : l'acétylacétate d'éthyle, mais nous n'avons pu l'acyler.



Néanmoins, la condensation du chlorure A sur le sel de sodium de l'acétylacétate d'éthyle conduit à l'acétyl-2 (oxo-2' cyclohexyl) acétate d'éthyle 60, avec 16 % de rendement.



Nous avons ensuite tenté d'hydrolyser et de décarboxyler la fonction ester de 60 par l'azéotrope bromhydrique à 49 %, mais sans résultat. Un traitement en milieu basique faible (carbonate de potassium en solution hydroalcoolique 3/4 - 1/4), conduit à l'(oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone 58 (R = - CH_3) avec un rendement de 61 %.



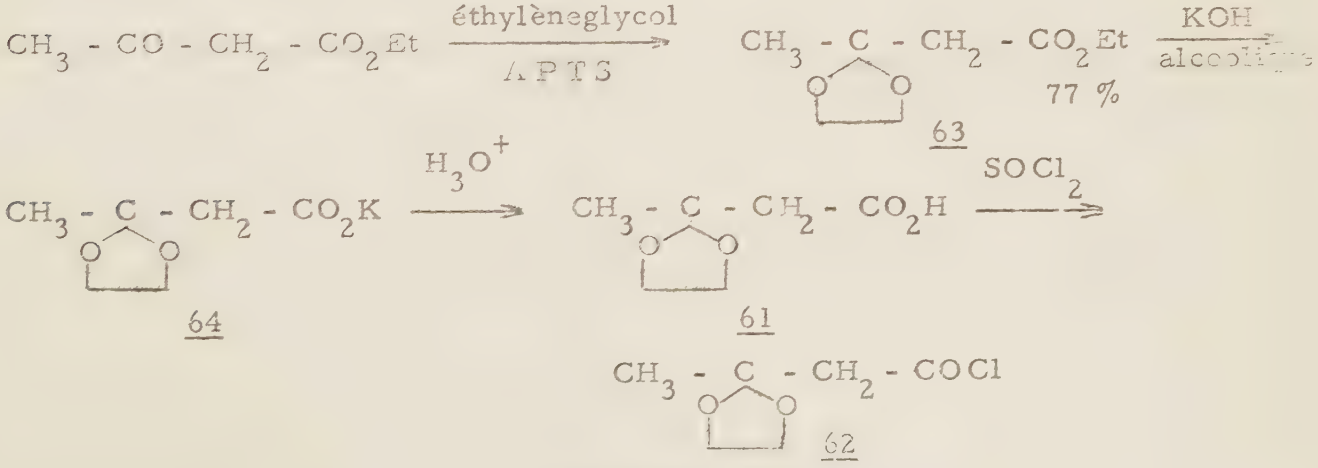
60 58

Par cette méthode, le rendement global conduisant à la méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 chromone est de 8,5 %. Une autre voie d'accès aux tricétones du type 58 pouvait consister à greffer sur la cyclohexanone ou un de ses dérivés, un motif comportant les deux autres carbonyles, démarche inverse de celle de C.R. HAUSER et coll. Pour cela, l'acylation du morpholino-1 cyclohexène-1 par le chlorure de l'acide acétylacétique semblait devoir conduire au résultat attendu, mais la préparation de ce chlorure d'acide[73] est particulière : il est obtenu par addition de chlorure d'hydrogène à l'acétylcétène,

$$CH_3 - CO - CH = CO \xrightarrow{HCl} CH_3 - CO - CH_2 - COCl$$

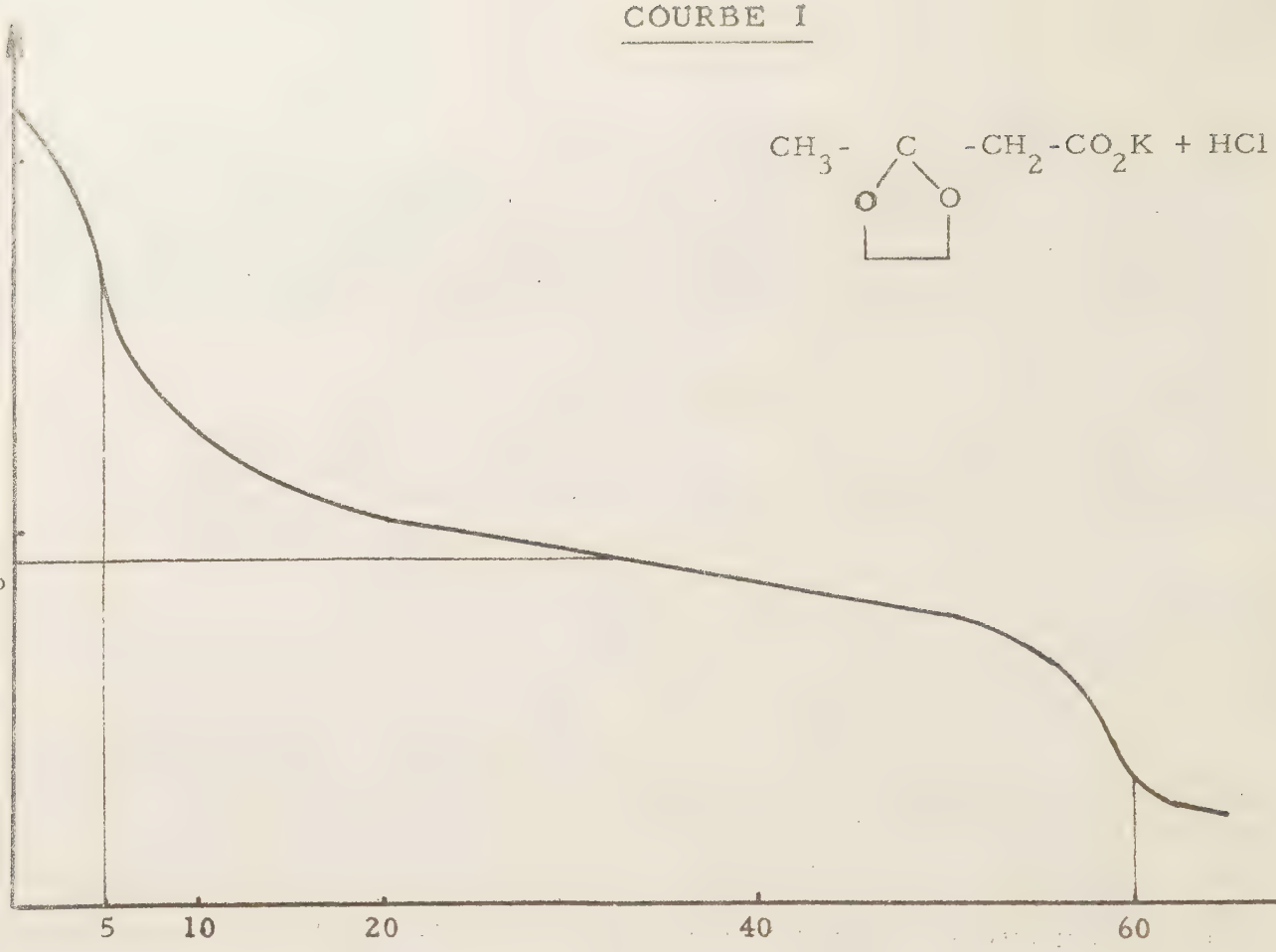
et il n'est stable qu'à température inférieure à -70° C. Par contre, on peut parfaitement isoler l'acide (éthylènedioxy)-3,3 butyroïque 61 et son chlorure 62, car la transformation du carboxyle en cétal diminue le caractère électro-attracteur de ce groupe : 61 est proche de l'acide butyrique.

Pour obtenir le chlorure d'(éthylénedioxy)-3,3 butyryle 62 à partir de l'acétylacétate d'éthyle, nous avons effectué les réactions suivantes (schéma XVI) :

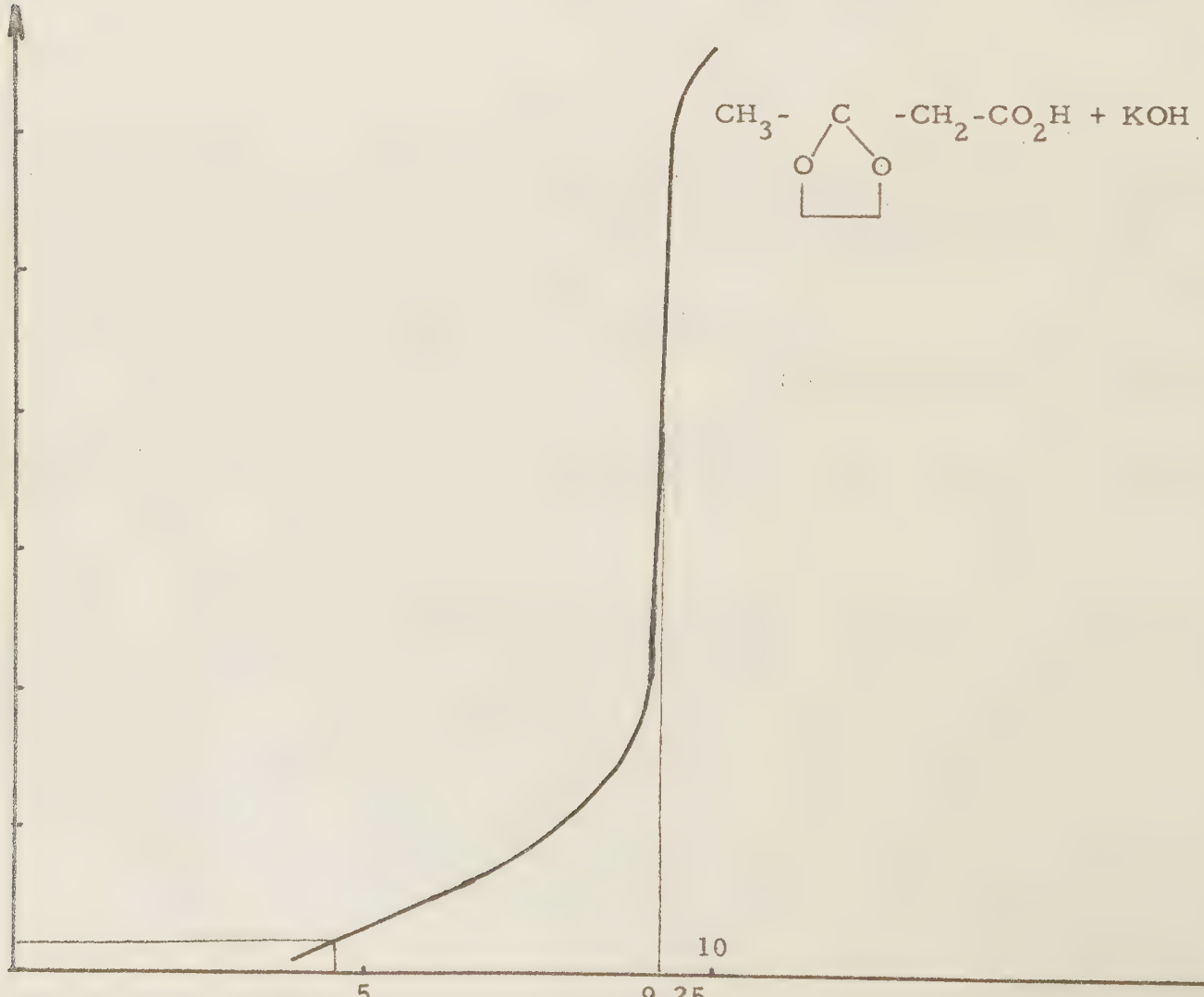


SCHEMA XVI

COURBE I



COURBE II



L'(éthylénedioxy)-3,3 butyrate d'éthyle 63 est saponifié par la potasse alcoolique au reflux. L'acide (éthylènedioxy)-3,3 butyroïque 61 est obtenu par acidification de son sel 64. Pour éviter de couper le motif dioxolanne, nous avons extrait par le chloroforme l'acide 61 au fur et à mesure de sa formation. Nous avons suivi cette réaction d'acidification par pH-métrie; l'étude de la courbe I montre un premier point d'inflexion qui détermine la salification de l'excès de potasse. La deuxième partie de la courbe correspond à l'acidification du sel d'acide faible 64 et la dernière partie, à la courbe de pH d'un acide fort (HCl) en excès. De cette courbe, on peut déterminer le rendement de la réaction de saponification : 92 %. Cet acide présente une faible solubilité dans le chloroforme, et nous l'isolons avec un rendement de 40 %. Bien que la purification de l'acide (éthylènedioxy)-3,3 butyroïque soit impossible par distillation à cause de sa fragilité thermique, nous pouvons obtenir 61 avec un bon degré de pureté en raison de la technique d'acidification en milieu hétérogène. Nous avons déterminé le pKa de l'acide 61 sur la courbe I (p Ka = 4,6) et par neutralisation d'un échantillon d'acide (courbe II) : pKa = 4,5.

La comparaison de cette valeur avec celle du p Ka de l'acide butyrique (4,8) permet de vérifier que la présence du dioxolanne, fonction faiblement électroattractive n'influe que légèrement sur le pKa de l'acide (éthylènedioxy)-3,3 butyroïque 61.

Le chlorure d'(éthylènedioxy)-3,3 butyryle 62 est obtenu quantitativement par action du chlorure de thionyle, sur une solution éthérée de l'acide 61, au reflux de l'éther. Nous noterons que le chlorure 62 est peu stable thermiquement, il se décompose à l'état pur et à température ambiante, aussi il est préférable de le laisser en solution et de l'utiliser sans délai. La condensation du chlorure d'(éthylènedioxy)-3,3 butyryle 62 sur le morpholino-1 cyclohexène-1 en présence de triéthylamine conduit à l'(oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone 58 avec un rendement de 30 %, l'hydrolyse du dioxolanne se faisant en même temps que l'énamine.

Selon cette technique, le rendement global en méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8 chromone est de 9 %.

Notons que l'acide (éthylènedioxy)-3,3 butyroique 61 et son chlorure 62 ont été préparés selon des méthodes similaires par L. WILLIMANN et H. SCHINZ [90].

Conclusion

Ce travail a permis de préparer l'(oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone, par des méthodes susceptibles d'être généralisées.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Acide acétoxyacétique :

Il est préparé par action du chlorure d'acétyle sur l'acide glycolique[58].

2 - Acide β-acétoxypropionique :

Obtenu par action de l'acétate de sodium sur la β-pr piolactone, en solution aqueuse[61].

3 - Acide γ-acétoxybutyrique :

Dans un tricol d'un litre, muni d'un agitateur et d'u réfrigérant, on place 200 cm^3 d'une solution alcoolique de potasse (112 g et 172 g de butyrolactone (2 moles). On maintient l'agitation une nuit. précipite un solide blanc, l'éthanol est chassé sous vide et le γ-hydroxy butyrate de potassium est séché sous vide phosphorique.

Dans un tricol d'un litre, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on place le γ-hydroxybutyrate de potassium, sec et broyé. On introduit, goutte à goutte, 300 cm^3 de chlorure d'acétyle (4,7 moles) en refroidiss le tricol par un bain de glace.

On laisse revenir à température ambiante et chauffe à reflux durant 4 heures en maintenant une vive agitation.

On verse le mélange réactionnel sur 300 g de glace, on extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. On distille sous vide et obtient 38,6 g (rendement 13,2 %) d'

acide γ-acétoxybutyrique.

$E_{0,5}$ = 105° n_D^{25} = 1,4320

Spectre IR

3500 (m) ν_{O-H} libre; 3.000 (F) ν_{C-H}; 2550 (f) ν_{O-H} associé; 1760 (F) $\nu_{C=O}$ ester; 1725 (F) $\nu_{C=O}$ acide; 1035 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)

$$AcO - \underset{3}{CH_2} - \underset{2}{CH_2} - \underset{1}{CH_2} - CO_2H$$

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,80 à 2,10	2	multiplet	H - 2	
2,01	3	singulet	CH_3 de - OAc	
2,20 à 2,60	2	multiplet	H - 1	
4,00 à 4,50	2	multiplet	H - 3	
10,75	1	singulet	OH (acide)	

4 - Chlorures d'acides ω -acétoxylés :

Méthode générale

Dans un tricol d'un litre, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on place 1 mole d'acide ω-acétoxylé. On introduit, goutte à goutte, 2 moles de chlorure de thionyle tout en refroidissant par un bain de glace. On laisse revenir à température ambiante et chauffe à reflux durant 2 heures. On chasse l'excès de chlorure de thionyle sous vide et distille.

A Chlorure d'acétoxyacétyle : obtenu avec un rendement de 76 %.

Le produit a été décrit par AUSCHUTZ[58].

B Chlorure de β-acétoxypropionyle : obtenu avec un rendement de 59 %.

Ne semble pas avoir été décrit.

E_{15} = 85° C n_D^{25} = 1,4350

Spectre IR

2950 (m) ν_{C-H}; 1790 (F) $\nu_{C=O}$ chlorure d'acide; 1750 (F) $\nu_{C=O}$ ester
1040 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)

$$AcO - \underset{2}{CH_2} - \underset{1}{CH_2} - COCl$$

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
2,05	3	singulet	CH_3 de - OAc	
3,21	2	triplet	H - 1	$J_{1-2} = 6$
4,35	2	triplet	H - 2	$J_{1-2} = 6$

C Chlorure de γ-acétoxybutyryle : le rendement est de 91 %

$E_{15} = 95°$ C $\qquad n_D^{25} = 1,4375$

Spectre IR

2950 (F) ν_{C-H} ; 1790 (F) $\nu_{C=O}$ chlorure d'acide; 1740 (F) $\nu_{C=O}$ ester
1035 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)

$$AcO - \underset{3}{CH_2} - \underset{2}{CH_2} - \underset{1}{CH_2} - COCl$$

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,80 à 2,30	2	multiplet	H - 2	
2,01	3	singulet	CH_3 de -OAc	
3,05	2	triplet	H - 1	$J_{1-2} = 6$
4,10	2	triplet	H - 3	$J_{2-3} = 6$

5 - Morpholino-1 cyclohexène-1 :

Obtenu par condensation de la morpholine sur la cyclohexanone[74].

6 - β - dicétones ω - acétoxylées :

Méthode générale

Dans un tricol d'un litre, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on place 190 cm^3 d'une solution chloroformique sèche contenant 25,05 g de morpholino-1 cyclohexène-1 (0,15 mole) et 16,2 g de triéthylamine (0,16 mole) fraîchement distillée sur sodium. A cette solution refroidie par un bain de glace, on introduit goutte à goutte, 55 cm^3 d'une solution chloroformique sèche contenant 0,15 mole de chlorure d'acide ω-acétoxylé. Une fois l'addition terminée, on poursuit l'agitation durant 5 heures, à température ambiante et laisse reposer une nuit. On hydrolyse le mélange réactionnel à 0° C, par 150 cm^3 d'une solution chlorhydrique à 5 %, durant 5 heures. On décante, lave la phase organique par 5 x 100 cm^3 d'eau, sèche sur sulfate de sodium, évapore le chloroforme et distille.

A (Acétoxyacétyl)-2 cyclohexanone :

A partir de 20,5 g de chlorure d'acétoxyacétyle (0,15 mole), on obtient 19,25 g, après recristallisation dans l'éthanol (rendement 65 %) d'

(acétoxyacétyl)-2 cyclohexanone.

F = 99° C.

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

2950 (m) ν_{C-H} ; 1750 (F) $\nu_{C=O}$ ester ; 1630 (m) $\nu_{C=C}$ forme énolique; 1580 (F) $\nu_{C=O}$ avec liaison hydrogène; 1200 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (voir partie théorique)

B (Acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone :

On oppose 22,6 g de chlorure de β-acétoxypropionyle (0,15 mole) à 50,1 g de morpholino-1 cyclohexène-1 (0,3 mole). L'excès d'énamine joue le rôle de la triéthylamine de l'exemple précédent. On obtient 9,4 g (rendement 30 %) d'

(acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone.

$E_{0,01}$ = 130° C. n_D^{25} = 1,4955

Spectre IR

3450 (ep) ν_{O-H} forme énolique; 2950 (m) ν_{C-H}; 1740 (F) $\nu_{C=O}$ ester;
1640 (ep) $\nu_{C=C}$ forme énolique; 1600 (F) $\nu_{C=O}$ avec liaison hydrogène;
1220 (F) ν_{C-O}.

C (Acétoxy-3 butyryl)-2 cyclohexanone :

On condense 24,6 g de chlorure de -acétoxy butyryle (0,15 mole). On obtient 26,6 g (rendement 78,5 %) d'

(acétoxy-3 butyryl)-2 cyclohexanone.

$E_{0,05}$ = 130° C. n_D^{25} = 1,4960

Spectre IR

3450 (ep) ν_{O-H} forme énolique; 2950 (m) ν_{C-H}; 1740 (F) $\nu_{C=O}$ ester;
1610 (ep) $\nu_{C=C}$ forme énolique; 1585 (F) $\nu_{C=O}$ avec liaison hydrogène;
1230 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (voir partie théorique).

7 - Hétérocycles oxygénés accolés au noyau cyclohexénique :

Méthode générale

Dans un tricol d'un litre, muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, on place le produit brut issu de la réaction d'acylation du morpholino-1 cyclohexène-1 par le chlorure d'acide ω-acétoxylé (0,15 mole), dans 400 cm^3 d'une solution hydroalcoolique (300 cm^3 - 100 cm^3 d'alcool éthylique) contenant 207 g de carbonate de potassium. On chauffe 20 heures, à 50° C. On évapore l'éthanol, neutralise par une solution diluée d'acide chlorhydrique, extrait par 4 x 100 cm^3 de chloroforme, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et distille ou recristallise.

A Tétrahydro-4,5,6,7 coumaranone :

On obtient 6 g (rendement 30 % calculé à partir du chlorure d'acide) de

tétrahydro-4,5,6,7 coumaranone.

$E_{0,1}$ = 80° C F = 39° C

Spectre IR

2950 (m) ν_{C-H}; 1695 (F) $\nu_{C=O}$ conjugué; 1625 (F) $\nu_{C=C}$ conjugué; 1125 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (voir partie théorique).

B Tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4 :

On obtient 2,38 g (rendement 11 % calculé à partir du chlorure d'acide). Après purification par CPV, à 180° C, sur colonne carbowax 20 M, on obtient la

tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4.

E_{15} = 120° C

Spectre IR

2950 (m) ν_{C-H}; 1650 (F) $\nu_{C=O}$ conjugué; 1600 (F) $\nu_{C=C}$ conjugué; 1150 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (voir partie théorique).

C Tétrahydro-6,7,8,9 homochromanone-5 :

On utilise ici seulement 41 g de carbonate de potassium. On obtient 13,6 g (rendement 55 % à partir du chlorure d'acide) de

tétrahydro-6,7,8,9 homochromanone-5.

E_{15} = 140° C (après purification par CPV).

Spectre IR

2950 (m) ν_{C-H}; 1665 (F) $\nu_{C=O}$ conjugué; 1600 (F) $\nu_{C=C}$ conjugué; 1240 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (voir partie théorique).

D Tétrahydro-1,2,3,4 xanthone :

On obtient 14,5 g après recristallisation dans l'éther de pétrole (rendement 48 %) de

tétrahydro-1,2,3,4 xanthone.

F = 103° C

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

2950 (m)ν_{C-H}; 1645 (F) $\nu_{C=O}$ conjugué; 1615 (F)$\nu_{C=C}$ conjugué; 1140 (m)ν_{C-O}

Spectre RMN (voir partie théorique).

8 - Synthèse de la tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4 par pyrolyse de l'(acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone :

Dans un ballon muni d'une rentrée d'air et d'une courte colonne à distiller, on introduit 5,7 g d'(acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone (0,027 mole). On distille lentement sous un vide de 15 mm de Hg en chauffant avec un bain métallique à 200° C. On recueille le distillat sur carbonate de potassium, reprend par de l'éther, sèche sur carbonate de potassium, évapore et distille sous le vide de la trompe à eau. On obtient 5,5 g (rendement 20,3 %). Il est nécessaire de purifier le produit obtenu par passage au CPV sur Carbowax 20 M, à 180° C (rendement chromatographique 64 %). Le produit est identique à celui décrit plus haut.

9 - Acétyl-2 (oxo-2' cyclohexyl) acétate d'éthyle :

Dans un tricol d'un litre, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on introduit 104 cm^3 d'une solution tolnénique à 20 % en phosgène, dans le ballon refroidi à - 70° C par un mélange acétone-carboglace et 96 cm^3 de tolnène sec. Puis, on additionne, goutte à goutte, 200 cm^3 d'une solution toluénique contenant 33,4 g de morpholino-1 cyclohexène-1 (0,2 mole) et 20,2 g de triéthylamine (0,2 mole) fraîchement distillée sur sodium. Ensuite on additionne une solution tolnénique du sel de sodium de l'acétylacétate d'éthyle (0,2 mole) préparée à part. Une fois l'addition du sel terminée, on laisse revenir à température ambiante et poursuit l'agitation une nuit. On hydrolyse par 200 cm^3 d'une solution contenant 20 cm^3 d'acide sulfurique concentré. On décante et extrait la phase aqueuse par 2 x 100 cm^3 de benzène. Les extraits organiques sont réunis et lavés par 100 cm^3 d'une solution d'acide sulfurique à 10 %, puis par 2 x 100 cm^3 d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, évapore et distille. On obtient 7,75 g (rendement 1[illegible] %) d'

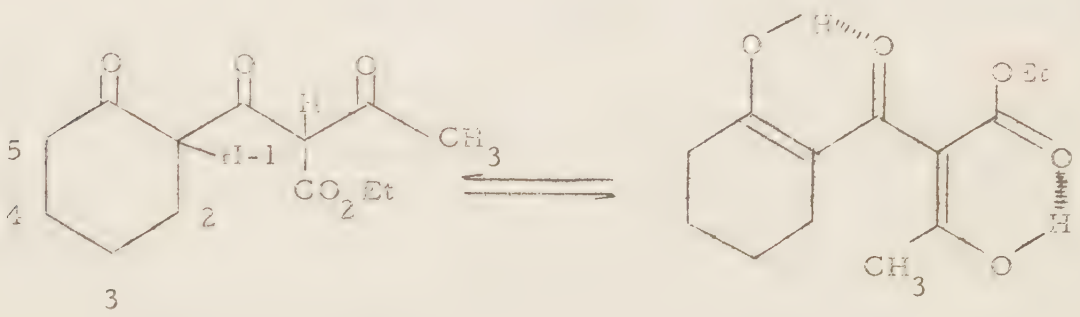
acétyl-2 (oxo-2' cyclohexyl) acétate d'éthyle.

$E_{0,05}$ = 145° C.

Spectre IR

3500 (f) ν_{O-H} formes énoliques; 2950 (m) ν_{C-H}; 1720 (F) $\nu_{C=O}$ ester; 1650 (F) $\nu_{C=C}$ forme énolique; 1625 (F) $\nu_{C=O}$ avec liaison hydrogène; 1165 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,33	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
1,50 à 2,10	4	multiplet	H - 3, H - 4	
1,45	3	singulet	CH_3 de $CO-CH_3$	
2,10 à 2,60	4	multiplet	H - 2, H - 5	
3,40 à 3,60	0,84	multiplet	H - 1, $CH-CO-CH_3$	
4,29	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
12,05	0,04	singulet	O - H (énols)	
12,10	0,12	singulet		

10 - (Oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone :

Dans une fiole de 250 cm^3, surmontée d'un réfrigérant, on place 2,6 g d'acétyl-2 (oxo-2' cyclohexyl) acétate d'éthyle (0,01 mole) dans 50 cm^3 d'une solution hydroéthanolique (50-50). On chauffe à 50° C, avec agitation magnétique durant 20 heures. On évapore l'éthanol, reprend par 50 cm^3 d'eau et neutralise par une solution diluée d'acide chlorhydrique.

On extrait par 2 x 100 cm^3 de chloroforme, sèche sur sulfate de sodium et évapore. Le résidu cristallise après une nuit au réfrigérateur, on obtient 1,1 g (rendement 60 %) d'

(oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone.

F = 116° C (acétone).

Spectre IR décrit par C.R. HAUSER et coll.[68].

11 - (Ethylènedioxy)-3,3 butyrate d'éthyle :

Dans une fiole de deux litres, surmontée d'un séparateur de Dean et Starck et d'un réfrigérant, on place 260 g d'acétylacétate d'éthyle (2 moles), 124 g d'éthanediol (2 moles), 600 cm^3 de benzène et 3 g d'acide paratoluènesulfonique. On chauffe à reflux, avec agitation magnétique jusqu'à ce que l'on recueille 36 cm^3 d'eau. On chasse le benzène et distille. On obtient 268 g (rendement 76 %) d'

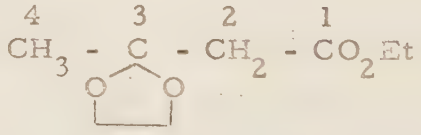
(éthylènedioxy)-3,3 butyrate d'éthyle.

Eb_{15} = 98° C

Spectre IR

3000 (m) ν_{C-H}; 1740 (F) $\nu_{C=O}$ ester; 1185 (F), 1110 (m), 1100 (m), 1045 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,25	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
1,45	3	singulet	H - 4	
2,51	2	singulet	H - 2	
3,91	4	singulet	CH_2 dioxolanne	
4,10	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7

.2 - acide (éthylènedioxy)-3,3 butyrique :

Dans un erlenmeyer rodé de 250 cm^3, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 22,4 g de potasse (0,4 mole) et 200 cm^3 d'alcool absolu. Lorsque la potasse est dissoute, on additionne 33,5 g d'(éthylènedioxy)-3,3 butyrate d'éthyle. On chauffe à reflux, avec agitation magnétique, durant 1 heure. On évapore l'éthanol, reprend par 400 cm^3 d'eau, extrait par 2 x 100 cm^3 de chloroforme. On ajoute à la solution 200 cm^3 de chloroforme. On acidifie de l'acide chlorhydrique environ 6N à la burette, jusqu'à atteindre pH = 1,5 (lu dans la phase aqueuse au ph-mètre). On décante, extrait la phase aqueuse par 4 x 100 cm^3 de chloroforme. On joint les extraits organiques, les sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant. On obtient 23,4 g (rendement 40 %) d'

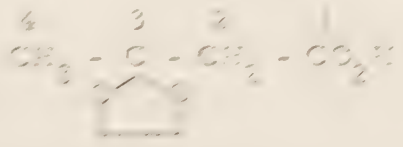
acide (éthylènedioxy)-3,3 butyrique.

F_{Kofler} = 165° C (décomposition).

Spectre IR

3500 (F) ν_{O-H} libre (bande large; 3000 (F) ν_{C-H}; 2550 (f) ν_{O-H} associé; 1720 (F) $\nu_{C=O}$; 1050 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,40	3	singulet	CH_3 - 4	
2,11	2	singulet	CH_2 - 2	
3,91	4	singulet	CH_2 dioxolanne	
9,95	1	singulet	CO_2H acide	

.3 - Chlorure d'(éthylènedioxy)-3,3 butyryle :

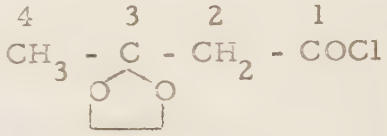
Dans un tricol de 500 cm^3, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome. On place 16,5 g d'acide (éthylènedioxy)-3,3 butyrique (0,12 mole) dans 100 cm^3 d'éther anhydre. Puis, on additionne, goutte à goutte, à la solution agitée

et refroidie par un bain de glace, 20 cm^3 de chlorure de thionyle. Une fois l'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante et on chauffe deux heures à 40° C. On chasse l'excès de chlorure de thionyle sous le vide de la trompe à eau, à température inférieure à 40° C. On obtient 20,8 g (rendement quantitatif) de

chlorure d'(éthylènedioxy)-3,3 butyryle,

qui ne se conserve qu'en solution (éther, benzène, ...).

Spectre RMN (CCl_4)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,46	3	singulet	H - 4	
3,18	2	singulet	H - 2	
4,00	4	singulet	CH_2 dioxolanne	

14 - (Oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone : acylation du morpholino-1 cyclohexène-1 par le chlorure d'(éthylènedioxy)-3,3 butyryle :

La technique de condensation est identique à celle de la préparation des β-dicétones ω-acétoxylées (paragraphe 6). On condense 20,8 g de chlorure d'(éthylènedioxy)-3,3 butyryle (0,12 mole), on obtient, après recristallisation dans l'acétone, 6 g (rendement 26 %) d'

(oxo-3 butyryl)-2 cyclohexanone.

F = 116° C.

Spectre IR : décrit par C.R. HAUSER et coll.[68].

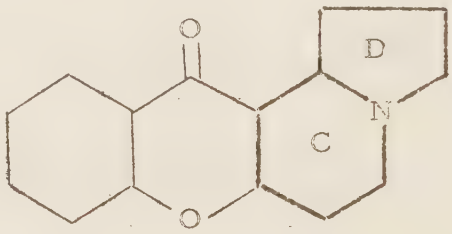
SIXIEME PARTIE

SYNTHESE DE LA TETRAHYDRO-1,2,3,7

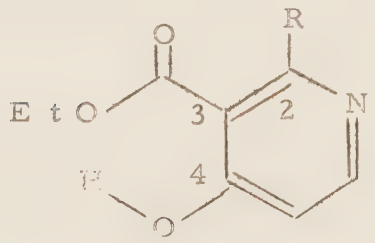
OXO-7 CARBOXY-8 INDOLIZINE

PARTIE THEORIQUE

Après avoir réalisé la synthèse de composés contenant les cycles A et B, ou les cycles B et C, il nous restait à étudier l'annelation des cycles C et D afin d'approcher la synthèse des "alcaloïdes d'Elaeocarpus".



Nous avons pensé que si le cycle C était une pyridine du type 63, convenablement substituée, le cycle D pourrait être aisément créé si le reste en-2 est γ-chloropropyle.



63

$R = -CH_2 - CH_2 - CH_2 - Cl$

La littérature propose une seule synthèse de pyridines du type 63, en milieu acide. E. OCHIAI et Y. ITO[75] condensent l'aminométhylènemalonate d'éthyle sur l'acétylacétate d'éthyle en présence de chlorure d'hydrogène sec, avec un faible rendement.

63 R = -CH$_3$

Pour obtenir la pyridine 63 avec R = chloro-3 propyle, il faudrait utiliser le γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle 64, qui n'était pas décrit, et que nous avons préparé.

Tant pour la synthèse de l'ester β-cétonique 64 que celle de la pyridine 63, nous avons dû éliminer les méthodes faisant appel à un milieu trop basique afin d'éviter les réactions parasites au niveau de la liaison C - Cl.

Notre synthèse de l'ester 64 peut faire l'objet d'un paragraphe spécial que nous développons ici.

I - Synthèse du γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle 64

La méthode classique de Claisen n'a pu être retenue pour les raisons exposées ci-dessus.

L'acylation de l'acétate d'éthyle par le chlorure de γ-chlorobutyryle risquait de conduire à l'acétate diacylé[76].

$$2\,R\text{-}COCl + {}^{+}Na\ {}^{-}CH_2CO_2Et \longrightarrow (RCO)_2\,CHCO_2Et$$

Par ailleurs, il n'est pas possible d'utiliser les synthèses magnésiennes à partir du cyanacétate d'éthyle

$$N \equiv C - CH_2 - CO_2Et \xrightarrow[2°)\ H_2O]{1°)\ RMgX} R - CO - CH_2 - CO_2Et$$

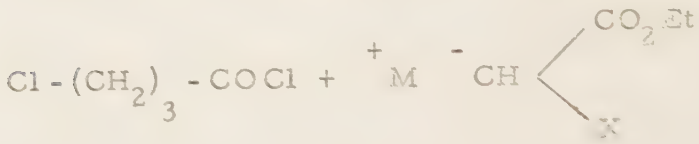
puisque le monomagnésien Cl-(CH$_2$)$_3$-Br ne peut être préparé[77].

La réaction de Réformastsky sur le γ-chlorobutyronitrile (technique H. B. KAGAN[78]) nous a conduits au γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle, mais avec un faible rendement (5 %).

$$Cl-(CH_2)_3-C \equiv N \xrightarrow[2°)\ H_2O]{1°)\ BrZnCH_2CO_2Et} Cl-(CH_2)_3-CO-CH_2-CO_2Et$$

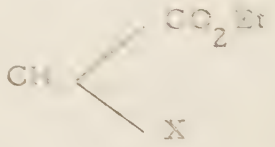
64

Une autre méthode de synthèse de l'ester β-cétonique 64 pouvait être alors l'acylation de composés à méthylène actif 65 par le chlorure de γ-chlorobutyryle, très accessible (70 %) à partir de la butyrolactone[79], suivie de l'élimination du reste activant X.



65 a X = - CO - CH_3

b X = - CO_2R



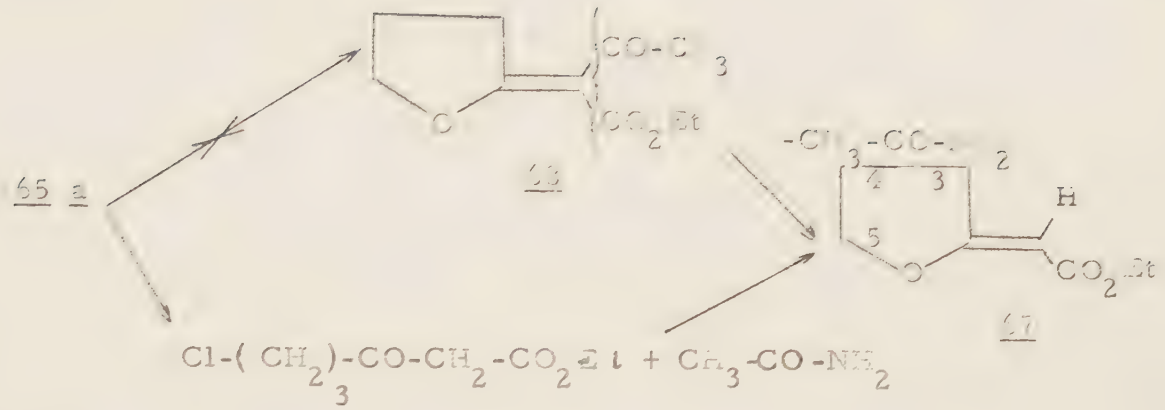
66

Nous avons préparé les dérivés 65 a et 65 b par échange, dans le benzène, entre l'éthylate de magnésium et les composés à méthylène actif correspondants (M = EtO Mg) et effectué la condensation du chlorure de γ-chlorobutyryle, à - 10° C, dans le même milieu : il a été montré[80] que, dans ces conditions, la C-acylation est prépondérante. La condensation réalisée sur l'acétylacétate d'éthyle 65 a conduit au dérivé 66 a avec un rendement de 67 %.

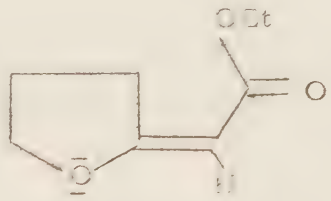
L. BOUVEAULT et A. BONGERT[81] avaient pu passer du butyrylacétylacétate de méthyle au butyrylacétate par ammonolyse par NH_3 gazeux (rendement 75 %). Appliquée au γ-chlorobutyrylacétylacétate d'éthyle, la technique de ces auteurs conduit au tétrahydrofurylidène-2 acétate d'éthyle 67 (rendement 25 %). L'ammoniac liquide conduit à un mélange de 65 a et 67, et le tampon ammoniaque - chlorure d'ammonium préconisé par R.L. SHRINER et A. SCHMIDT[82] laisse 65 a inchangé.

La formation du tétrahydrofuranne 67 à partir de 65 a, peut se faire par élimination du groupe acétyle suivie de cyclisation, ou par le processus inverse.

Il semble bien que la première hypothèse, consistant en une attaque primaire de l'ammoniac sur le carbonyle le plus réactif, soit à retenir : 67 n'est pas souillé de tétrahydrofurylidène acétylacétate 68.



La stéréochimie de 67 a été déterminée par effet Overhauser, on constate qu'il y a aucune exaltation de l'intégration du proton vinylique lorsque l'on irradie le groupement méthylène en -3, et inversement: 67 est sous forme E, c'est-à-dire que l'on obtient le produit thermodynamiquement le plus stable (forme transoïde).

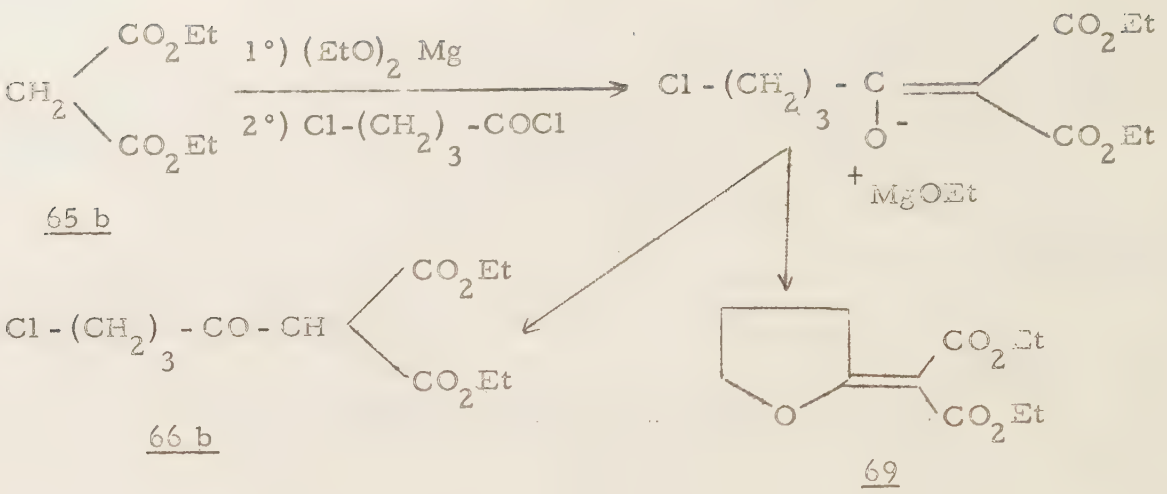


67

Ce résultat est confirmé par les travaux de T.A. BRYSON et coll.[83] qui préparent, par une autre méthode, les tétrahydrofurylidène-2 acétate d'éthyle E et Z et étudient leur structure par RMN du proton et du carbone 13 et leur complexation par les sels d'europium III ($Eu(DPH)_3$).

Il restait à essayer la condensation du chlorure de γ-chlorobutyryle sur les malonates 65 b. Les malonates mixtes, tels le malonate d'éthyle et de t-butyle[84] où le malonate d'éthyle et triméthylsilyle[85] sont de préparation longue et peu rentable; bien que leur hydrolyse soit aisée, nous ne les avons pas utilisés.

Nous avons condensé le chlorure de γ-chlorobutyryle sur l'éthoxymagnésien du malonate d'éthyle 65 b. Suivant les conditions opératoires, nous obtenons les composés 66 b ou 69 (schéma XVII) :



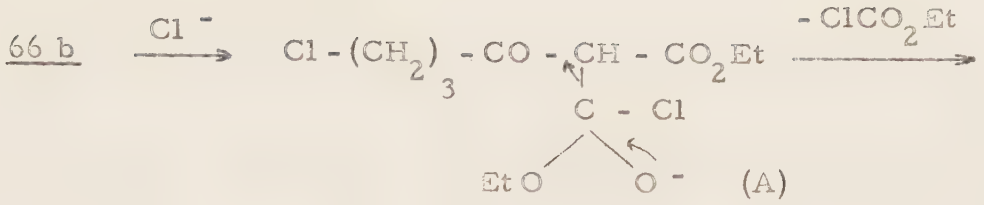
SCHEMA XVII

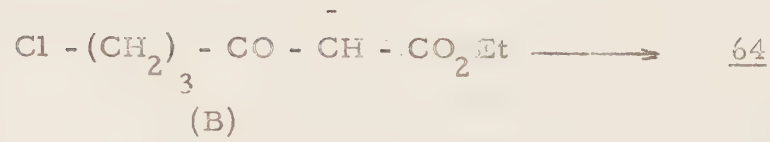
Ainsi, pour un rapport molaire de malonate d'éthyle 65 b et de chlorure de γ-chlorobutyryle égal à 2/1, nous obtenons le sel éthoxymagnésien de 66 b. Par léger chauffage du mélange réactionnel, une réaction exothermique conduit au tétrahydrofurylidène-2 malonate d'éthyle 69 avec un rendement de 31 % (schéma XVII).

Par contre, l'hydrolyse à froid du mélange réactionnel donne accès au γ-chlorobutyrylmalonate d'éthyle 66 b (rendement 91 %). Les proportions citées ci-dessus permettent d'obtenir le rendement optimum en composé 66 b.

Parmi les méthodes proposées dans la littérature pour éliminer une seule fonction ester, nous avons évité les techniques brutales: acide β-naphtalènesulfonique monohydraté à 200° C[86], acidolyse par un mélange, acide acétique, acide sulfurique[87]. Les techniques d'hydrolyse ont été employées avec succès sur divers acylmalonates d'éthyle[88]. Malheureusement, le γ-chlorobutyrylmalonate d'éthyle 66 b se montre très résistant. Nous avons observé qu'un chauffage de 3 heures à reflux, avec une solution saturée de chlorure de sodium conduit au γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle avec un rendement de 53 %; on récupère 6 % de 66 b inaltéré.

Les ions chlorure jouent donc un rôle essentiel et on peut penser que leur action sur 66 b conduit à l'intermédiaire (A) qui évoluerait vers la formation du carbanion (B) et de chloroformiate d'éthyle, évidemment hydrolysé lui-même dans le milieu.

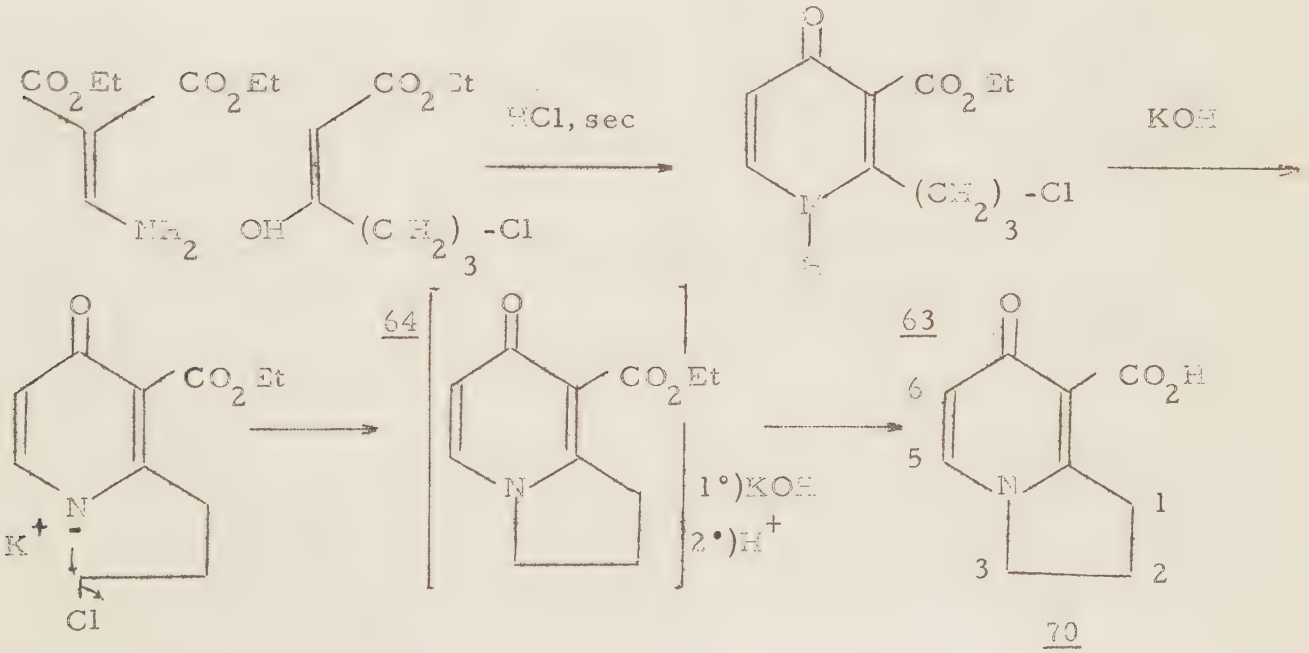




Nous proposons une synthèse commode, à partir de composés courants : du γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle, intermédiaire intéressant, notamment dans la synthèse d'hétérocycles oxygénés pentagonaux.

II - Synthèse de la tétrahydro-1,2,3,7 oxo-7 carboxy-8 indolizine.

Nous avons condensé l'aminométhylènemalonate d'éthyle et le γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle 64 sous courant d'acide chlorhydrique sec, le spectre RMN du composé brut montre que la réaction est incomplète; il reste de l'ester β-cétonique 64 qui empêche la cristallisation de l'hydroxy-pyridine 63 (R = - $(CH_2)_3$ - Cl). Le traitement du produit brut par la potasse aqueuse à froid permet d'accéder directement au tétrahydro-1,2,3,7 oxo-7 carboxy-8 indolizine 70 (rendement 5 %).



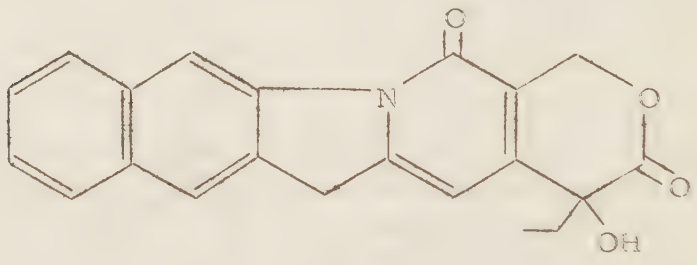
La RMN est en accord avec la structure de 70 (DMSO - d_6).

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
2,13	2	quintuplet	H - 2	$J_{1-2} = 8$
3,50	2	triplet	H - 1	$J_{1-2} = J_{2-3} = 8$
4,06	2	triplet	H - 3	$J_{2-3} = 8$
6,30	1	doublet	H - 6	$J_{5-6} = 9,5$
7,88	1	doublet	H - 5	$J_{5-6} = 9,5$

Conclusion

Ce travail décrit dans ce chapitre a été effectué en collaboration avec C. ESKENAZI.

En effet, la possession d'une méthode de préparation commode du squelette indolizine nous permettait d'envisager la synthèse de nombreux alcaloïdes comme la camptothécine 71.



71

Le développement de la méthode décrite ci-dessus ainsi que d'autres voies d'accès aux indolizines sont en cours d'étude au laboratoire.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Acétyl-2 chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle :

Dans un tricol de 2 litres, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on place 26 g de magnésium en copeaux, 300 cm^3 de benzène anhydre, 5 cm^3 de tétrachlorure de carbone et 15 cm^3 d'éthanol absolu. On démarre la réaction en chauffant le mélange à l'ébullition et on entretient celle-ci par addition, goutte à goutte, de 135 cm^3 d'éthanol absolu.

Lorsque tout le magnésium a disparu, on ajoute, en agitant, 130 g d'acétylacétate d'éthyle (1 mole), puis on évapore à sec et on reprend par 300 cm^3 de benzène anhydre.

On introduit, goutte à goutte, au mélange refroidi à -10°C, une solution contenant 155 g de chlorure de γ-chlorobutyryle (1,1 mole) dans 100 cm^3 de benzène anhydre. A la fin de l'addition, on prolonge l'agitation 3 heures à température ambiante. La masse réactionnelle est versée sur un mélange de 500 g de glace et 50 cm^3 d'acide sulfurique concentré. On décante et extrait la phase aqueuse 2 x 100 cm^3 de benzène. Les extraits organiques sont réunis et lavés par 100 cm^3 d'une solution d'acide sulfurique à 10 %, puis par 2 x 100 cm^3 d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, évapore et distille. On obtient 156,4 g (rendement 67 %) d'

acétyl-2 chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle.

$E_{0,05}$ = 112° C $\qquad\qquad$ n_D^{25} = 1,4390

Spectre IR

3000 (m) ν_{C-H}; 1730 (ep) $\nu_{C=O}$ ester; 1720 (F) $\nu_{C=O}$ cétone; 1680 (ep) $\nu_{C=O}$ conjugué; 1620 (ep) $\nu_{C=C}$ de la forme énolique; 1075 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)

$$Cl - \overset{6}{CH_2} - \overset{5}{CH_2} - \overset{4}{CH_2} - \overset{3}{CO} - \overset{2}{CH}(CO-CH_3) - \overset{1}{CO_2Et}$$

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,26 à 1,33	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
1,90 à 2,20	2	multiplet	H - 5	
2,32	3	singulet	CH_3 de OAc	
2,60 à 3,10	2	multiplet	H - 4	
3,36	0,25	singulet	H - 2	
3,40 à 3,70	2	multiplet	H - 6	
4,25	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7

2 - Tétrahydrofurylidène-2 acétate d'éthyle :

Dans une solution de 58,5 g d'acétyl-2 chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle (0,33 mole) dans 50 cm^3 d'éther anhydre, refroidie par un bain de glace, on fait passer un courant d'ammoniac sec jusqu'à ce que la solution se prenne en masse. On laisse revenir à température ambiante.

Après un repos de 12 heures, on agite le mélange avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à pH 2.

Après décantation, lavage à l'eau et séchage de la phase éthérée sur sulfate de sodium, on chasse le solvant. La distillation fournit 19,35 g (rendement 25 %) de

tétrahydrofurylidène-2 acétate d'éthyle.

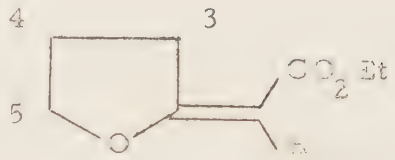
$E_{0,05}$ = 73° C $\qquad n_D^{25} = 1,4825$.

Le composé est purifié en CPV sur colonne "Carbowax" 20 M à 170° C.

Spectre IR

3000 (m) ν_{C-H}; 1720 (F) $\nu_{C=O}$ ester; 1655 (F) $\nu_{C=C}$ conjugué; 1160 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,20	3	triplet	CH_3 de CO_2 Et	J = 7
1,90 à 2,30	2	multiplet	H - 4	
2,90 à 3,20	2	multiplet	H - 3	
4,02	2	quadruplet	CH_2 de CO_2 Et	J = 7
4,16	2	triplet	H - 5	
5,15	1	triplet	H vinylique	J = 1,5

3 - Carbéthoxy-2 chloro-6 hexanoate d'éthyle :

Dans un tricol de 2 litres, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on introduit 36 g de magnésium en copeaux, 110 cm^3 de benzène anhydre, 10cm^3 d'éthanol absolu et 1 cm^3 de tétrachlorure de carbone. On démarre la réaction en chauffant le mélange jusqu'à ébullition et on entretient celle-ci par addition, goutte à goutte, d'une solution contenant 240 g de malonate d'éthyle (1,5 mole), 70 g d'éthanol absolu et 300 cm^3 de benzène anhydre. Lorsque tout le magnésium a disparu, on évapore à sec. On ajoute alors 300 cm^3 de benzène anhydre. Puis, on additionne goutte à goutte, au mélange refroidi à - 10° C, une solution contenant 106 g de chlorure de γ-chlorobutyryle (0,75 mole) dans 100 cm^3 de benzène anhydre. A la fin de l'addition, on prolonge l'agitation deux heures à température ambiante. La masse réactionnelle est alors hydrolysée par un mélange de 500 g de glace et de 50 cm^3 d'acide sulfurique concentré.

On décante et extrait deux fois la phase aqueuse avec 100 cm^3 de benzène. Les extraits organiques sont réunis et lavés, une fois par 100 cm^3 d'acide sulfurique à 10 %, puis par 2 x 100 cm^3 d'eau. Après séchage des phases organiques sur sulfate de sodium et évaporation du benzène, on obtient 183 g (rendement 91,5 %) de

carbéthoxy-2 chloro-6 hexanoate d'éthyle.

On doit utiliser le produit brut pour la synthèse du γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle.

$E_{0,05}$ = 120° C $\qquad\qquad$ n_D^{25} = 1,4615

Spectre IR

3500 (ep) ν_{O-H}; 3000 (m) ν_{C-H}; 1775 (ep) $\nu_{C=O}$ ester; 1725 (F) $\nu_{C=O}$ cétone; 1640 (m) $\nu_{C=C}$ conjugué.

Spectre RMN (CCl_4)

$$\overset{6}{Cl} - \overset{5}{CH_2} - \overset{4}{CH_2} - \overset{3}{CO} - \overset{2}{CH}(CO_2Et) - \overset{1}{CO_2Et}$$

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,30	6	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
1,90 à 2,30	2	multiplet	H - 5	
2,50 à 3,00	2	multiplet	H - 4	
3,58	2	triplet	H - 6	
4,25	4	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
4,45	0,7	singulet	H - 2	
13,45	0,3	singulet	O - H (énol)	

4 - Tétrahydrofurylidène-2 malonate d'éthyle :

On opère de la même façon que lors de la préparation du carbéthoxy-2 chloro-6 hexanoate d'éthyle, mais à la fin de l'addition du chlorure d'acide, on chauffe légèrement le mélange réactionnel. La réaction se poursuit d'elle-même. On prolonge l'agitation une nuit. La masse réactionnelle est alors hydrolysée par 37 cm^3 d'acide sulfurique concentré, dans 500 g de glace. On décante et extrait par 2 x 100 cm^3 de benzène. Les extraits organiques sont réunis et lavés une fois par une solution d'acide sulfurique à 10 %, puis deux fois par 100 cm^3 d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, évapore le benzène et distille. On obtient 61,95 g (rendement 31 %) de

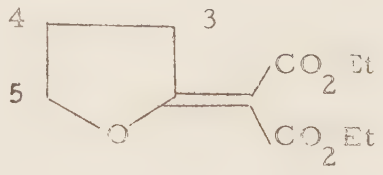
tétrahydrofurylidène-2 malonate d'éthyle.

$E_{0,05}$ = 129° C $\qquad\qquad$ F = 52° C (éther de pétrole)

Spectre IR (à 3 % dans CCl_4)

3000 (m) ν_{C-H}; 1720 (F) $\nu_{C=O}$ ester; 1640 (m) $\nu_{C=C}$ conjugué; 1085 (F) ν_{C-O}.

Spectre RMN (CCl_4)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,28	6	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7,2
1,90 à 2,30	2	multiplet	H - 4	
3,12	2	triplet	H - 3	
4,15	4	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7,2
4,35	2	triplet	H - 5	J = 7,2

5 - γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle :

Dans un monocol de 500 cm^3 muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit 53,3 g de carbéthoxy-2 chloro-6 oxo-3 hexanoate d'éthyle (0,2 mole) et 270 cm^3 d'eau saturée en chlorure de sodium. On chauffe vivement le mélange à reflux jusqu'à cessation du dégagement de gaz carbonique. Celui-ci est suivi par l'augmentation de poids d'une solution contenant 12 g de soude dans 100 cm^3 d'eau. Au bout de 2 heures, le dégagement gazeux cesse. On note une augmentation de 7 g de la solution de soude pour 8,8 g théorique.

On décante la phase organique et extrait la phase aqueuse au chloroforme. Les extraits organiques rassemblés sont séchés sur sulfate de sodium. On chasse le solvant, distille. On récupère 20,3 g (rendement 53 %) de

γ - chlorobutyrylacétate d'éthyle.

$E_{0,1}$ = 100° C $\qquad\qquad$ n_D^{25} = 1,4540

Spectre IR

3450 (f) ν_{O-H}; 1740 (ep) $\nu_{C=O}$ ester; 1715 (F) $\nu_{C=O}$; 1640 (m) $\nu_{C=C}$ conjugué.

Spectre RMN (CCl_4)

$$\overset{6}{Cl} - \overset{5}{CH_2} - \overset{4}{CH_2} - \overset{3}{CH_2} - \overset{2}{CO} - \overset{1}{CH_2} - CO_2Et$$

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hz)
1,40	3	triplet	CH_3 de CO_2Et	J = 7
1,80 à 2,30	2	multiplet	H - 5	
2,60 à 2,90	2	multiplet	H - 4	
3,36	1,8	singulet	H - 2	
3,53	2	triplet	H - 6	J = 6
4,12	2	quadruplet	CH_2 de CO_2Et	J = 7
4,96	0,1	singulet	= CH (énol)	
12,10	0,1	singulet	OH (énol)	

6 - γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle (par synthèse organométallique) :

Dans un tricol de 500 cm^3, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on place 9,75 g de zinc en grenailles (0,15 atomegramme), 10,35 g de γ-chlorobutyronitrile (0,1 mole) et 10 cm^3 de benzène anhydre. Au mélange chauffé à reflux, on additionne goutte à goutte, une solution contenant 13,5 cm^3 de bromacétate d'éthyle (0,2 mole) dans 50 cm^3 de benzène anhydre. Après l'addition, on poursuit le chauffage durant une heure. On refroidit et hydrolyse par 175 cm^3 d'acide sulfurique à 10 % en maintenant l'agitation durant 2 heures. On décante la phase organique, extrait la phase aqueuse par 100 cm^3 de benzène. Les phases benzéniques sont séchées sur sulfate de sodium, on évapore et distille. On obtient 0,9 g (rendement 5 %) de

γ - chlorobutyrylacétate d'éthyle.

7 - Tétrahydro-1,2,3,7 oxo-7 carboxy-8 indolizine :

On fait barboter un courant de chlorure d'hydrogène sec dans une solution de 18,7 g d'aminométhylènemalonate d'éthyle[89] (0,1 mole) et de 19,3 g de γ-chlorobutyrylacétate d'éthyle (0,1 mole). On observe un léger échauffement au début de la réaction, accompagné d'un trouble. On filtre le précipité obtenu et on le lave à l'acétone. Sur le filtrat évaporé, on ajoute 50 cm^3 de potasse 5 N. Après 10 mn, la solution est refroidie et extraite à l'éther. La phase aqueuse est alors acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique au demi jusqu'à pH 2. On extrait avec 4 x 15 cm^3 de chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium et évapore. Le solide est recristallisé dans l'éthanol absolu, on obtient 0,9 g (rendement 5 %) de

tétrahydro-1,2,3,7 oxo-7 carboxy-8 indolizine.

F = 270° C (décomposition).

Spectre IR (Fluorolube)

3000 (large) ν_{O-H}; 1710 (m) $\nu_{C=O}$ acide; 1640 (F) $\nu_{C=O}$ pyridone-4; 1540 (f), 1580 (f) $\nu_{C=C}$.

Spectre RMN (voir partie théorique).

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons préparé deux nouveaux hétérocycles fondamentaux : la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine et la furo [3,2-c] pyridine, composés jusqu'alors inconnus.

Nous avons approché la synthèse de l'isoélaeocarpiline, alcaloïde de l'Elaeocarpus Sphaericus, en synthétisant ses quatre cycles pris deux à deux.

La technique générale d'acylation des énamines que nous avons mise au point doit nous permettre d'accéder, ultérieurement, à un composé tétracyclique proche de l'isoélaeocarpiline, par condensation d'un dérivé du chlorure de l'acide tétrahydro-1,2,3,7 carboxy-8 indolizine.

Une partie de notre travail a fait l'objet de publications. :

- G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, J. Heterocyclic Chem., 1971, 517.
- G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, C.R. Acad. Sc., 1971, 272, 2197.
- G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, Bull. Soc. Chim., 1972, 1435
- G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, ibid., 1972, 1442.
- G. LHOMMET et P. MAITTE, C.R. Acad. Sc., 1972, 275, 1317.
- G. LHOMMET et P. MAITTE, ibid., 1974, 278, 1059.
- G. LHOMMET, C. ESKENAZI et P. MAITTE, ibid., 1974, 279, 263.

BIBLIOGRAPHIE

1 - a) S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS et R.I. WILLING, Austral. J. Chem., 1969, 22, 775.

b) S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS et R.I. WILLING, ibid., 1969, 22, 793.

c) S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON et A.A. SIOUMIS, ibid., 1969, 22, 801.

d) S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS, H. SUARES et R.I. WILLING, ibid., 1971, 24, 1979.

e) N.K. HART, S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON, ibid., 1972, 25, 817.

2 - H. SLIWA, C.R. Acad. Sci., 1964, 264, 1893; Bull. Soc. Chim., 1970, p. 631.

3 - H.C. LONGUET-HIGGINS et C.A. COULSON, Trans. Faraday Soc., 1947, 43, 87.

4 - P. MAITTE, Thèse, Paris, 1954, N° ordre 3541; Ann. Chim., 1954, (XII), 9, 460.

5 - F. BARANTON, G. FONTAINE et P. MAITTE, Bull. Soc. Chim., 1968, p. 4203.

6 - W.C.J. ROSS, J. Chem. Soc., 1966, p. 1816.

7 - E.C. TAYLOR Jr. et A.C. CROVETTI, J. Org. Chem., 1954, 19, 1633.

8 - W. HERZ et L. TSAI, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 4184.

9 - W. HERZ et D.R.K. MURTY, J. Org. Chem., 1961, 26, 122.

10 - D.L. COTTLE, J. Chem. Soc., 1946, 68, 1380.

11 - Pyridine and its derivatives, ERWIN KLINGSBERG INTERSCIENCE PUBLISHERS INC. NEW-YORK, (a) T. I, p. 99; (b) T. III, p. 64.

12 - a) C. ERRERA, Ber., 1898, 31, 1682.

b) H.J. den HERTOG, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1946, 65, 129.

13 - H.J. den HERTOG et D.J. BUURMAN, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1956, 75, 257.

14 - H. TRACY et R.C.E. EDERFIELD, J. Org. Chem., 1941, 6, 54.

15 - H.J. den HERTOG, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1948, 67, 381.

16 - W. BRUGEL, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges, 1962, 66, 159.

17 - J.R. STEVENS, R.M. BENTEL et E. CHAMBERLAIN, J. Amer. Soc., 1942, 64, 1093.

18 - G.R. CLEMO et T. HOLMES, J. Chem. Soc., 1934, p. 1739.

19 - A. WAHL et C. SILBERZWEIZ, Bull. Soc. Chim., 1912, 11, 39.

20 - V.B. BOCK, K. FLATAU, H. JUNGE, M. KUHR et H. MURZO, Angew. Chem., 1971, 83, 239.

21 - R. ROYER et P. DEMERSEMAN, Bull. Soc. Chim., 1968, p. 2633.

22 - W.E. DOERING et R.A.N. WEIL, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 2461.

23 - C.R. KOLDER et H.J. den HERTOG, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1953, 72, 285.

24 - A. ALBERT et J.N. PHILLIPS, J. Chem. Soc., 1956, p. 1294.

25 - J.A. ELDVIDGE et R.G. FOSTER, J. Chem. Soc., 1964, p. 981.

26 - W.G. SCHNEIDER, H.J. BERNSTEIN et J.A. POPLE, Canad. J. Chem., 1957, 35, 1487.

27 - B. GRAFFE et M.-C. SACQUET, Laboratoire de Chimie XIV, Comm. personnelle.

28 - L.M. JACKMAN et S. STERNELL, Application of Nuclear magnetic resonance spectroscopic in organic chemistry, Pergamon Press, London, T. I, (a) p. 333; (b) p. 83.

29 - M. DESCAMPS et F. BINON, Bull. Soc. Chim. Belges, 1962, 71, 579.

30 - F. ELOY et A. DERYCKERE, J. Heterocyclic Chem., 1971, p. 57.

31 - J.D. BOURZAT et E. BISAGNI, Bull. Soc. Chim., 1971, p. 1727.

32 - J.P. SCANNEL et F.W. ALLEN, J. Org. Chem., 1960, 25, 2143.

33 - H. SLIWA, Bull. Soc. Chim., 1970, p. 646.

34 - R. ROYER, J.P. BACHELET et P. DEMERSEMAN, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 878.

35 - R. ROYER, J.P. BUISSON, P. DEMERSEMAN et J.P. LECHARTIER, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 2792.

36 - W.G. DAUBEN, R.A. MICHELI et J.F. EASTHAM, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3852.

37 - R.P. MARIELLA et E.P. BELCHER, ibid., 1952, 74, 1916.

38 - L.M. JACKMAN et J.A. ELVIDGE, J. Chem. Soc., 1961, p. 859.

39 - A.R. KATRITZKY et R.A. JONES, J. Chem. Soc., 1960, p. 2947.

40 - A.R. KATRITZKY et R.A. JONES, Proc. Chem. Soc. (Londres), 1960, p. 313.

41 - R. HECK, J. CORSE, E. GRUNWALD et S. WINSTEIN, J. Amer. Chem. Soc., 1957, p. 3278.

42 - J.A. ELDVIDGE et R.C. FORSTER, J. Chem. Soc., 1963, p. 590.

43 - J.A. POPLE, J. Chem. Phys., 1956, 24, 1111.

44 - N. JONATHAN, S. GORDON et B.P. DAILLEY, J. Chem. Phys., 1962, 36, 2443.

45 - L.H. BRIGGS et L.D. COLEBROOCK, J. Chem. Soc., 1960, p. 2458.

46 - G.M. BADGER, B.J. CHRISTIE, H.J. RODDA et J.M. PRIKE, J. Chem. Soc., 1958, p. 1179.

47 - S.V. KOSTANECKI, Ber., 1900, 33, 471.

48 - I. BELSKY, Tetrahedron Letters, 1970, p. 4597.

49 - M.L. DOPORTO, K.M. GALLAGHER, J.E. GOWAN, A.C. HUGHES, E.M. PHILBIN, T. SWAIN et T.S. WHEELER, J. Chem. Soc., 1955, p. 4229.

50 - Organic Syntheses. Collective Volume. T. III, p. 291.

51 - A.R. KATRITZKY, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. II, p. 257, Academic Press New-York et Londres 1963.

52 - Organic Electronic Data, Vol. IV, 1958-59, p. 547, Interscience Publishers, Londres.

53 - L.F. HUICK et H. ADKINS, J. Amer. Chem. Soc., 1935, 57, 143.

54 - J.J. BLOOMFIELD, J. Org. Chem., 1962, 27, 2742.

55 - R. LEVINE et J.K. SNEED, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5614.

56 - I.J. BOROWITZ, G.J. WILLIAMS, L. GROSS et R. RAPP, J. Org. Chem., 1972, 37, 2013

57 - R. GELIN, S. GELIN et R. DOLMAZON, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 1049.

58 - R. ANSCHUTZ et N. BERTRAN, Ber., 1903, 36, 467.

59 - J. Mc. CONNAN et A.N. TITHERLEY, J. Chem. Soc., 1906, 89, 1333.

60 - C. GERHARDT, Annalen, 1853, 87, 162.

61 - T.L. GRESHAM, J.E. JANSEN et F.N. SHAWER, J. Amer. Chem. Soc. 1948, 48, 1003.

62 - W. HICKMOTT, Chemistry and industry, 1974, p. 731.

63 - The chemistry of the carbonyl group, J. ZABICKY, Collection dirigée par S. PATAI, Interscience Publishers, 1970, p. 212.

64 - M. GORODETSKY, Z. LUZ et Y. MAZUR, J. Amer. Chem. Soc., 1967, p. 1183.

65 a) C.R. HAUSER, F.W. SWAMER et B.I. RINGLER, J. Amer. Chem. Soc. 1948, 70, 4023.

b) P.J. HAMRICK, C.F. HAUSER et C.R. HAUSER, J. Org. Chem., 1959, 24, 583.

66 - M. KONDO, Bull. Soc. Chim. Japon, 1972, 45, 2790.

67 - N. BRUGEL, Nuclear magnetic resonance spectra and chemical structure, Vol. 1, Academic Press, New-York et Londres.

68 a) C.R. HAUSER et T.M. HARRIS, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 6360.

b) R.J. LIGHT et C.R. HAUSER, J. Org. Chem., 1960, 25, 538.

c) S.D. WORK et C.R. HAUSER, J. Org. Chem., 1963, 28, 725.

69 - Advanced Organic Synthesis, Methods and technics, R.S. MONSON, Academic Press, New-York et Londres, 1972, p. 81.

70 - S. HUNIG, E. BENZING et K. HUBNER, Ber., 1961, 94, 486.

71 - A. HALLEUX et H.G. VIEHE, J. Chem. Soc. (c), 1970, p. 881.

72 - The chemistry of enamines, S.F. DYKE, Cambridge University Press, 1973, p. 3.

73 - C.D. HURD et C.D. KELSO, J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62, 1548.

74 - Organic Syntheses, Vol. 41, p. 65.

75 - E. OCHIAI et Y. ITO, Ber., 1941, p. 1111.

76 - The acetoacetic ester condensation, Organic Reactions, Wiley, New-York, T I, 1957, p. 266.

77 - Conférence de M. H. NORMANT, Bull. Soc. Chim., 1972, p. 2161.

78 - H.B. KAGAN et Y. HENG SUEN, ibid., 1966, p. 1819.

79 - O.P. GOEL et R.E. SEAMANS, Synthesis, 1973, p. 538.

80 - S. GELIN et R. GELIN, Bull. Soc. Chim., 1968, p. 288.

81 - L. BOUVEAULT et A. BONGERT, ibid., 1902, p. 1088.

82 - R.L. SHRINER et A. SCHMIDT, J. Amer. Chem. Soc., 1929, 51, 3636.

83 a) T.A. BRYSON, J. Org. Chem., 1973, 38, 3428.

b) S.A. KRUEGER et T.A. BRYSON, J. Org. Chem., 1974, 39, 3167.

84 a) D.S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN et C.R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 1286.

b) W.H. MILLER, A.M. DESSERT et C.W. ANDERSON, ibid., 1948, 70, 500.

85 - L. PICHAT et J.P. BEAUCOURT, Synthesis, 1973, p. 537.

86 - B. RIEGEL et N. LILIENFELD, J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 1273.

87 - R.E. BOWMAN, J. Chem. Soc., 1958, p. 322.

88 - B.R. BAKER, R.E. SCHAUB et J.H. WILLIAMS, J. Org. Chem., 1952, p. 116.

89 - L. CLAISEN, Annalen, 1897, 297, p. 77.

90 - L. WILLIMANN et H. SCHINZ, Helv. Chim. Acta, 1949, 32, 2151.

LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX

1 - Chloro-4 nicotinoate d'éthyle 11
2 - Ethoxy-4 nicotinoate d'éthyle 10
3 - Dichloro-4,6 nicotinoate d'éthyle 18
4 - Diéthoxy-4,6 nicotinoate d'éthyle 20
5 - Ethoxy-4 chloro-6 nicotinoate d'éthyle 19
6 - (Ethoxy-4 nicotinoyl) acétate d'éthyle 23
7 - (Ethoxy-4' pyridyl-3')- 1 propanediol-1,3 24
8 - 2 H-pyranno [3,2-c] pyridine 4
9 - Hydroxy-4 2 H-dihydropyranno [3,2-c] pyridine 26
10 - Diacétoxy-1,3 (éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propane 27
11 - Acétyl-3 éthoxy-4 pyridine 31
12 - Acétyl-3 pyridone-4 32
13 - Bromhydrate de bromoacétyl-3 éthoxy-4 pyridine 33
14 - Bromhydrate de bromoacétyl-3 hydroxy-4 pyridine 35
15 - Bromhydrate d'aza-5 coumaranone-3 37
16 - Aza-5 coumaranol-3 38 a
17 - Acétoxy-3 aza-5 coumaranne 38 b
18 - Furo [3,2-c] pyridine 7
19 - (Ethoxy-4' pyridyl-3')-1 phényl-3 propanedione-1,3 41
20 - Aza-6 flavone 42
21 - (Ethoxy-4' pyridyl-3')-1 (pyridyl-3')-3 propanedione-1,3 44
22 - Diaza-6,3' flavone 47
23 - Acide γ - acétoxybutyrique
24 - Chlorure β - acétoxypropionyle 48 (n = 2)
25 - Chlorure de γ - acétoxybutyryle 48 (n = 3)
26 - (Acétoxyacétyl)-2 cyclohexanone 49 (n = 1)
27 - (Acétoxy-2 propionyl)-2 cyclohexanone 49 (n = 2)
28 - (Acétoxy-3 propionyl)-2 cyclohexanone 49 (n = 3)
29 - Tétrahydro-4,5,6,7 coumaranone 51 (n = 1)
30 - Tétrahydro-5,6,7,8 chromanone-4 51 (n = 2)
31 - Tétrahydro-6,7,8,9 homochromanone-5 51 (n = 3)
32 - Tétrahydro-1,2,3,4 xanthone 51
33 - Acétyl-2 (oxo-2' cyclohexyl) acétate d'éthyle 60
34 - Acétyl-2 chloro-6 butyrylacétate d'éthyle 66 a
35 - Tétrahydrofurylidène-2 acétate d'éthyle 67
36 - Tétrahydrofurylidène-2 malonate d'éthyle 69
37 - Carboxylate d'éthyle-2 chloro-6 butyrylacétate d'éthyle 66 b
38 - γ - chlorobutyrylacétate d'éthyle 64
39 - Tétrahydro-1,2,3,7 oxo-7 carboxy-8 indolizine 70